

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 955**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2013 PCT/EP2013/050200**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13104611**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2013 E 13700987 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2802588**

54 Título: **Pirazolopirimidinas sustituidas como inhibidores de la quinasa Akt**

30 Prioridad:

10.01.2012 EP 12150559

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.11.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(50.0%)**

Alfred-Nobel-Strasse 10

40789 Monheim, DE y

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(50.0%)**

72 Inventor/es:

BÄRFACKER, LARS;

SCOTT, WILLIAM;

HÄGEBARTH, ANDREAS;

REHWINKEL, HARTMUT;

POLITZ, OLIVER;

NEUHAUS, ROLAND y

BÖMER, ULF

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 589 955 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Pirazolopirimidinas sustituidas como inhibidores de la quinasa Akt

Campo de aplicación de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de pirazolopirimidinas sustituidas, a un procedimiento para su producción y al uso de los mismos.

Antecedentes técnicos conocidos

El cáncer es la segunda causa más frecuente de mortalidad en Estados Unidos, provocando 450.000 muertes anuales. Aunque se han realizado progresos sustanciales en la identificación de algunas de las probables causas ambientales y hereditarias del cáncer, existe la necesidad de modalidades terapéuticas adicionales dirigidas contra el cáncer y enfermedades relacionadas. En particular, existe la necesidad de procedimientos terapéuticos para tratar enfermedades asociadas al crecimiento/la proliferación mal regulados.

El cáncer es una enfermedad compleja que surge después de un procedimiento de selección de las células con capacidades funcionales adquiridas como supervivencia/resistencia potenciadas hacia a la apoptosis y un potencial de proliferación ilimitado. Por lo tanto, se prefiere desarrollar fármacos para la terapia contra el cáncer dirigidos a distintas características de los tumores establecidos.

Una ruta que ha demostrado mediar las señales de supervivencia importantes para las células de mamífero comprende tirosina quinasas receptoras como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2/3 (HER2/3) o el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R). Después de la activación de los respectivos por ligandos, estos receptores activan la ruta de la fosfatidilinositol-3-quinasa (Pi3K)/Akt. La ruta de la fosfatidilinositol-3-quinasa (Pi3K)/proteína quinasa Akt es central para el control del crecimiento, de la proliferación y de la supervivencia celulares, conduciendo al avance de los tumores. Por lo tanto dentro de la clase de las quinasas de señalización específicas de serina-treonina, la Akt (proteína quinasa B; PKB) con las isoenzimas Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) y Akt3 (PKB γ) es de gran interés para la intervención terapéutica. La Akt se activa principalmente de un modo dependiente de la Pi3-quinasa y la activación se regula a través del supresor tumoral PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), que funciona esencialmente como el antagonista funcional de Pi3K.

La ruta de Pi3K/Akt regula funciones celulares fundamentales (por ejemplo, transcripción, traducción, crecimiento y supervivencia) y está implicada en enfermedades humanas que incluyen la diabetes y el cáncer. La ruta está frecuentemente sobreactivada en un amplio intervalo de entidades tumorales como carcinomas de mama y de próstata. La regulación positiva puede deberse a la sobreexpresión o a la activación constitutiva de las tirosina quinasas receptoras (por ejemplo, EGFR, HER2/3), que se encuentran corriente arriba de la ruta y que están implicadas en su activación directa, o mutantes de ganancia o de pérdida de función de algunos de los componentes como la pérdida de PTEN. La ruta se selecciona como diana por alteraciones genómicas que incluyen la mutación, la amplificación y el reordenamiento más frecuentemente que cualquier otra ruta del cáncer humano, con la posible excepción de las rutas de la p53 y del retinoblastoma. Las alteraciones de la ruta de Pi3K/Akt desencadenan una cascada de sucesos biológicos que conducen al avance, la supervivencia, la angiogénesis y la metástasis tumorales.

La activación de las quinasas Akt promueve una captación mayor de nutrientes, convirtiendo a las células en un metabolismo dependiente de glucosa que redirige precursores de lípidos y aminoácidos a procesos anabólicos que apoyan al crecimiento y a la proliferación celulares. Este fenotipo metabólico con Akt sobreactivada da lugar a tumores malignos que presentan una conversión metabólica en glucólisis aeróbica (el efecto Warburg). A ese respecto la ruta de Pi3K/Akt se analiza siendo fundamental para la supervivencia a pesar de condiciones de crecimiento desfavorables tales como el agotamiento de la glucosa o la hipoxia.

Un aspecto adicional de la ruta de PI3K/Akt activada es proteger células de la muerte celular programada ("apoptosis") y se considera por lo tanto que transduce una señal de supervivencia. Actuando como un modulador de la señalización antiapoptótica en células tumorales, la ruta de Pi3K/Akt, la propia Akt en particular es una diana para la terapia contra el cáncer. La Akt activada fosforila y regula varias dianas, por ejemplo, BAD, GSK3 o FKHRL1, que afectan a diferentes ruta de señalización como la supervivencia celular, la síntesis de proteínas o el movimiento celular. Esta ruta de Pi3K/Akt también juega una parte importante en la resistencia de las células tumorales a las terapias contra el cáncer convencionales. El bloqueo de la ruta de Pi3K/Akt podría de esta manera inhibir simultáneamente la proliferación de células tumorales (por ejemplo, mediante la inhibición del efecto metabólico) y sensibilizarlas frente a agentes pro-apoptóticos.

La inhibición de Akt sensibilizó selectivamente células tumorales a estímulos apoptóticos como Trail, camptotecina y doxorrubicina. Dependiendo de los antecedentes genéticos/factores moleculares de los tumores, los inhibidores de Akt también podrían inducir la muerte celular apoptótica en monoterapia.

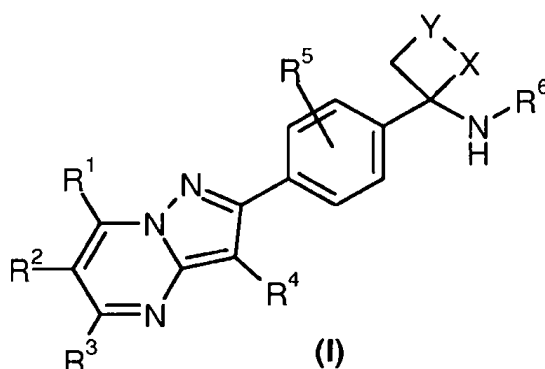
A partir del documento WO 2008/070016, se conocen inhibidores de Akt tricíclicos que se alegan ser inhibidores inespecíficos de la quinasa Akt. No se desvelan datos para ningún compuesto específico. Se desvelan diferentes inhibidores de Akt en el documento WO 2009/021990, el documento WO2010088177, el documento WO2010104705, el documento WO2010114780, el documento WO2011033265, el documento WO2011055115. A partir de la publicación J. of Cellular Biochem, (2011), 112(2), 625-632, se conoce 4-[2-fenil-5,7-

bis(trifluorometil)pirazolo[1,5a]pirimidin-3-il]fenol. A partir de la publicación Molecular Informatics (2011), 30(6-7), 539-549, se conoce 4-(5,7-dimetil)-3-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-2-il]fenol. En una divulgación reciente, Y. Li y col. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 834-836 y las referencias citadas en la misma) detallan la dificultad para encontrar inhibidores óptimos de Akt. La posible aplicación de los inhibidores de Akt en múltiples entornos patológicos tales como, por ejemplo, el cáncer, hace la provisión de nuevos inhibidores de Akt todavía altamente deseable.

Descripción de la invención

Una solución al problema anterior es la provisión de inhibidores de Akt mejorados, mediante los cuales los compuestos actuales tengan un perfil farmacocinético mejorado. Se ha descubierto ahora que los nuevos compuestos de Pirazolopirimidina sustituidas, que se describen con más detalle a continuación, son inhibidores de Akt con un perfil farmacocinético mejorado.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1



en la que

R^1 es hidrógeno, un grupo alquilo C1-6, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, alcoxi C1-6, $-NR^7R^8$, ciano, $(=O)$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)OR^9$, $-NHC(O)R^{10}$, $-NHS(O)_2R^{10}$, heteroarilo,

R^2 es hidrógeno, o un grupo alquilo C1-6

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxi, halógeno, alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, alcoxi C1-6, $-NR^7R^8$, ciano, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)OR^9$, $-NHC(O)R^{10}$, $-NHS(O)_2R^{10}$, $-NH-(alquilen\ C1-6)-O-(alquilo\ C1-6)$,

R^3 es hidrógeno, alquilo C1-6 que está opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno,

R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-6, halógeno, ciano,

R^5 es hidrógeno, halógeno,

R^6 es hidrógeno, alquilo C1-6,

X es $-CH_2-$,

Y es $-CH_2-$, $-CH(OH)-$,

R^7 , R^8 que pueden ser iguales o diferentes, es hidrógeno, hidroxi, cicloalquilo C3-7 o un grupo seleccionado de alquilo C1-4, alcoxi C1-6, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halógeno, hidroxi, mono- o di-(alquilamino C1-4), alcoxi C1-4 o cicloalquilo C3-7 o, R^7 y R^8 junto con el nitrógeno al que están unidos también pueden formar un anillo heterocíclico C3-6 saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido con $(=O)$

R^9 es hidrógeno, alquilo C1-6,

R^{10} es alquilo C1-4 (opcionalmente sustituido del mismo modo o de forma diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo o cicloalquilo C3-7,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en los que

R^1 es hidrógeno, un grupo alquilo C1-6,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno,

- 5 R² es hidrógeno
 R³ es hidrógeno, un grupo alquilo C1-6, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces con halógeno,
 R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-6, halógeno, ciano,
 R⁵ es hidrógeno,
 R⁶ es hidrógeno,
 X es -CH₂-,
 Y es -CH₂-, -CH(OH)-,

10 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la presente invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en los que

- 15 R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C1-3, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces con halógeno,
 R² es hidrógeno,
 R³ es hidrógeno, un grupo alquilo C1-3, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno,
 R⁴ es fenilo,
 R⁵ es hidrógeno,
 20 R⁶ es hidrógeno,
 X es -CH₂-,
 Y es -CH₂-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

25 Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en los que

- 30 R¹ es hidrógeno, alquilo C1-3 opcionalmente sustituido con flúor,
 R² es hidrógeno,
 R³ es hidrógeno o alquilo C1-3 opcionalmente sustituido con flúor,
 R⁴ es fenilo,
 R⁵ es hidrógeno,
 R⁶ es hidrógeno,
 X es -CH₂-,
 Y es -CH₂-

35 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la presente invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que se seleccionan del grupo que consiste en:

- 40 1-[4-(5,7-Dimetil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
 1-[4-(5,7-Dietil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
 1-[4-[3-Fenil-5,7-bis(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]fenil]ciclo-butanamina.

Un aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I) como se describe en los ejemplos caracterizados por sus nombres en el título como se reivindica en la reivindicación 5 y sus estructuras así como las subcombinaciones de todos los residuos desvelados específicamente en los compuestos de los ejemplos.

45 Un aspecto de la presente invención son los compuestos desvelados en los ejemplos así como los intermedios como se usan para su síntesis.

Un aspecto de la presente invención es el intermedio (II) como se define a continuación en la sección del procedimiento.

50 Si las realizaciones de la presente invención como se desvelan en el presente documento se refieren a compuestos de fórmula (I), se entiende que aquellas realizaciones se refieren a los compuestos de fórmula (I) como se desvelan en las reivindicaciones y en los ejemplos.

Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que R¹ es alquilo C1-3 o alquilo C1-3 sustituido con halógeno, preferentemente sustituido con flúor.

Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que R¹ es alquilo C1-3 o CF₃.

Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que R¹ es metilo, etilo o CF₃.

- 5 Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que R² es hidrógeno, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, halógeno, ciano, CO(NR⁷R⁸), arilo, heteroarilo, en el que dicho alquilo C1-6, alcoxi C1-6, arilo, heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, alcoxi C1-6, -NR⁷R⁸, ciano, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)OR⁹, -NHC(O)R¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁰.

- 10 Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que R² es hidrógeno.

Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que R³ es alquilo C1-3 o alquilo C1-3 sustituido con halógeno, preferentemente sustituido con flúor.

Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que R³ es alquilo C1-3 o CF₃.

- 15 Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que R³ es metilo, etilo o CF₃.

Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que R¹ y R³ están sustituidos idénticamente.

- 20 Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ es fenilo.

Un aspecto adicional de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que Y es -CH₂-.

En una realización adicional de los aspectos anteriormente mencionados, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ es hidrógeno y R⁵ es hidrógeno.

- 25 En otra realización adicional de los aspectos anteriormente mencionados, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno y R⁴ es un fenilo no sustituido.

En una realización adicional de los aspectos anteriormente mencionados, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ es hidrógeno y R⁴ es fenilo no sustituido.

- 30 Otra realización de la presente invención son los compuestos de las reivindicaciones como se desvela en la sección de reivindicaciones en la que las definiciones se limitan de acuerdo con las definiciones preferidas o más preferidas como se desvela a continuación o los residuos desvelados específicamente de los compuestos ejemplificados y las subcombinaciones de los mismos.

Definiciones

- 35 A menos que se defina lo contrario en las reivindicaciones los constituyentes definidos a continuación pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, ciano, alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, alcoxi C1-6, -NR⁷R⁸, ciano, (=O), -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)OR⁹, -NHC(O)R¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁰. Un constituyente de alquilo estando sustituido más veces con halógeno también incluye un resto alquilo completamente halogenado tal como por ejemplo CF₃.

- 40 En caso de que un componente se componga de más de una parte, por ejemplo, -O-(alquil C1-6)-cicloalquilo C3-7, la posición de un posible sustituyente puede estar en cualquiera de estas partes en cualquier posición adecuada. Un guion al comienzo del constituyente marca el punto de unión con el resto de la molécula. Si un anillo está sustituido el sustituyente puede estar en cualquier posición adecuada del anillo, también en un átomo de nitrógeno del anillo.

La frase "que comprende" cuando se usa en la memoria descriptiva incluye "que consiste en".

- 45 Si se hace referencia a "como se menciona anteriormente" o "anteriormente mencionado" dentro de la descripción se refiere a cualquiera de las divulgaciones realizadas dentro de la memoria descriptiva en cualquiera de las páginas anteriores.

"Adecuado/a" en el sentido de la presente invención significa químicamente posible de realizarse mediante procedimientos dentro del conocimiento de un experto en la materia.

"Alquilo C1-6" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos

son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo, hexilo, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C1-4), más preferentemente 1-3 átomos de carbono (alquilo C1-3). Otros constituyentes alquilo mencionados en el presente documento que tienen otro número de átomos de carbono se definirán como se ha mencionado anteriormente teniendo en cuenta la longitud diferente de su cadena. Las partes

5 de los constituyentes que contienen una cadena alquilo como resto puente entre dos partes diferentes del constituyente, lo que normalmente se denomina resto "alquileo", se definen en línea con la definición de alquilo anterior, incluyendo la longitud preferida de la cadena, por ejemplo, metileno, etileno, n-propileno, iso-propileno, n-butileno, isobutileno, terc-butileno.

"Halógeno", dentro del significado de la presente invención es yodo, bromo, cloro o flúor; preferentemente

10 "halógeno" dentro del significado de la presente invención es cloro o flúor si se necesitara un átomo de halógeno como grupo saliente en la síntesis se prefieren yodo o bromo.

"Haloalquilo C1-4" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en el que al menos un hidrógeno está sustituido con un átomo halógeno. Los ejemplos son clorometilo o 2-bromoetilo. Para un grupo alquilo C1-C4 parcial o completamente fluorado, se consideran los siguientes grupos parcial o completamente

15 fluorados, por ejemplo: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo y pentafluoroetilo, por lo cual se prefieren fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Se considera que los grupos alquilo C1-C4 parcial o completamente fluorados están englobados por el término haloalquilo C1-4.

"Alcoxi C1-6" representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos que pueden mencionarse son los radicales hexoxi, pentoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi, los preferidos son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

20

"Heterociclilo C3-7" o "heterociclilo" representa un radical heterocíclico no aromático, mono- o policíclico, preferentemente mono- o bicíclico, más preferentemente monocíclico, que contiene de 4 a 10, preferentemente de 4 a 7, átomos de anillo y hasta 3, preferentemente hasta 2, heteroátomos y/o heterogrupos de la serie que consiste en N, O, S, SO, SO₂. Los radicales heterociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados y, salvo que se indique lo contrario, pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo C1-4, haloalquilo C1-4, alcoxi C1-4, hidroxi, flúor u (=O), en el que el alquilo C1-4 puede estar además opcionalmente sustituido con hidroxi y el átomo de oxígeno del doble enlace da lugar a un grupo carbonilo junto con el átomo de carbono del anillo heterociclilo en cualquier posición adecuada. Los radicales heterocíclicos particularmente preferidos son los radicales heterociclilo saturados monocíclicos de 4 a 7 miembros que tienen hasta dos heteroátomos de la serie que consiste en O, N y S. Los siguientes pueden mencionarse a modo de ejemplo y por preferencia: oxetanilo, tetrahidrofuranilo, azetidino, 3-hidroxiacetidinilo, 3-fluoroacetidinilo, 3,3-difluoroacetidinilo, pirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, 3-hidroxipiperidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 3-fluoropiperidinilo, 3,3-difluoropiperidinilo, 4-fluoropiperidinilo, 4,4-difluoropiperidinilo, piperazinilo, N-metil-piperazinilo, N-(2-hidroxietil)-piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, homopiperazinilo, N-metil-homopiperazinilo.

25

30

35

En el caso de -NR⁷R⁸, cuando R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico C3-6, la frase "anillo heterocíclico C3-6" incluye todos los anillos heterocíclicos no arílicos saturados o insaturados que contienen de 4 a 7 átomos del anillo y que tienen 1 o 2 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno. El anillo heterocíclico C₃₋₆ puede estar opcionalmente sustituido una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo C1-4, haloalquilo C1-4, alcoxi C1-4, hidroxi, flúor u (=O) - estando un átomo de oxígeno conectado a través de un doble enlace a un átomo de carbono del anillo formando de esta manera un grupo carbonilo que puede colocarse además del átomo de nitrógeno resultando en un resto lactamo o en cualquier otro átomo de carbono del anillo, de manera que el alquilo C1-4 puede estar opcionalmente sustituido además con hidroxi. Los ejemplos preferidos son acetidina, 3-hidroxiacetidina, 3-fluoroacetidina, 3,3-difluoroacetidina, pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 3-hidroxipirrolidina, piperidina, 3-hidroxipiperidina, 4-hidroxipiperidina, 3-fluoropiperidina, 3,3-difluoropiperidina, 4-fluoropiperidina, 4,4-difluoropiperidina, 1H-piridin-2-ona, piperazina, N-metil-piperazina, N-(2-hidroxietil)-piperazina, morfolina.

40

45

"Ariilo" representa un radical carbocíclico aromático mono- o bicíclico que tiene, por regla general, de 6 a 10 átomos de carbono; a modo de ejemplo fenilo o naftilo. Se prefiere fenilo. El resto ariilo puede estar sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con hidroxi, halógeno, ciano, alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, alcoxi C1-6, -NR⁷R⁸, ciano, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)OR⁹, -NHC(O)OR¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁰. En una realización de la presente invención si el resto fenilo fuera un sustituyente no estaría sustituido o solo estaría sustituido una vez.

50

El término "heteroarilo" representa un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros monocíclico o un resto aromático bicíclico fusionado que comprende sin estar restringido a los mismos, los radicales heteroarilo de 5 miembros furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo) y oxadiazolilo (1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo), así como los radicales heteroarilo de 6 miembros piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo así como los sistemas de anillos fusionados

55

60

- tales como, por ejemplo, ftalidil-, tioftalidil-, indolil-, isoindolil-, dihidroindolil-, dihidroisoindolil-, indazolil-, benzotiazolil-, benzofuranil-, bencimidazolil-, benzoxazinonil-, chinolinil-, isochinolinil-, quinazolinil-, quinoxalinil-, cinnolinil-, ftalazinil-, 1,7- o 1,8-naftiridinil-, cumarinil-, isocumarinil-, indolizininil-, isobenzofuranil-, azaindolil-, azaisoindolil-, furanopiridil-, furanopirimidinil-, furanopirazinil-, furanopiridazinil-, el sistema de anillos fusionados preferido es indazolilo. Los radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros preferidos son furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. Los radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros más preferidos son furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-2-ilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo.
- El grupo NR^7R^8 incluye, por ejemplo, NH_2 , N(H)CH_3 , $\text{N(CH}_3)_2$, $\text{N(H)CH}_2\text{CH}_3$ y $\text{N(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. En el caso de $-\text{NR}^7\text{R}^8$, cuando R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico C3-6, la frase "anillo heterocíclico C3-6" es como se define anteriormente. Se prefieren especialmente pirrolidin-2-ona, 1H-piridin-2-ona.
- El grupo NH(CO)R^{10} incluye por ejemplo NH(CO)CH_3 , $\text{NH(CO)C}_2\text{H}_5$, $\text{NH(CO)C}_3\text{H}_7$, $\text{NH(CO)CH(CH}_3)_2$.
- El grupo $\text{NHS(O)}_2\text{R}^{10}$ incluye por ejemplo $\text{NHS(O)}_2\text{CH}_3$, $\text{NHS(O)}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{NHS(O)}_2\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{NHS(O)}_2\text{CH(CH}_3)_2$.
- El grupo $\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$ incluye, por ejemplo, C(O)NH_2 , C(O)N(H)CH_3 , $\text{C(O)N(CH}_3)_2$, $\text{C(O)N(H)CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C(O)N(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $\text{C(O)N(CH}_2\text{CH}_3)_2$. En el caso de $-\text{NR}^7\text{R}^8$, cuando R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico C3-6, la frase "anillo heterocíclico C3-6" se define anteriormente.
- El grupo C(O)OR^9 incluye, por ejemplo, C(O)OH , C(O)OCH_3 , $\text{C(O)OC}_2\text{H}_5$, $\text{C(O)OC}_3\text{H}_7$, $\text{C(O)OCH(CH}_3)_2$, $\text{C(O)OC}_4\text{H}_9$, $\text{C(O)OC}_5\text{H}_{11}$, $\text{C(O)OC}_6\text{H}_{13}$; para $\text{C(O)O(alquilo C1-6)}$, la parte alquilo puede ser lineal o ramificada.
- En general y a menos que se mencione lo contrario, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las posibles formas isoméricas de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto, para algún ejemplo ilustrativo no restrictivo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.
- Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se indica en el presente documento, pueden estar sustituidos, a menos que se indique lo contrario, una o más veces, independientemente entre sí, en cualquier posición posible. Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.
- En caso de R^1 o R^2 , se entiende que los grupos seleccionados de alquilo C1-6, alcoxi C1-6, pueden estar opcionalmente sustituidos, una o varias veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, alcoxi C1-6, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, ciano, $(=\text{O})$, $-\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C(O)OR}^{10}$, $-\text{NHC(O)R}^{10}$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}^{10}$, heteroarilo.
- Preferentemente, los grupos $-(\text{alquil C1-6})\text{-arilo}$, $-(\text{alquil C1-6})\text{-heteroarilo}$, $-\text{O}(\text{alquil C1-6})\text{-heteroarilo}$, $-\text{O}(\text{alquilen C1-6})\text{-(cicloalquilo C3-7)}$, $-\text{O}(\text{alquil C1-6})\text{-(heterociclilo C3-7)}$, $-\text{O}(\text{alquil C1-6})\text{-arilo}$, $-\text{O}(\text{alquil C1-6})\text{-heteroarilo}$ o bien no están sustituidos en la parte del alquilo C1-6 o bien la parte del alquilo C1-6 está opcionalmente sustituida con uno o dos átomos de flúor.
- Los grupos heteroarílicos, heteroarilénicos o heterocíclicos mencionados en el presente documento pueden estar sustituidos con sus sustituyentes o grupos moleculares precursores dados, a menos que se indique lo contrario, en cualquier posición posible, tal como, por ejemplo, en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno del anillo sustituible.
- De forma análoga, se entiende que es posible que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo se una al resto de la molécula mediante cualquier átomo adecuado si es químicamente adecuado. A menos que se indique lo contrario, se supone que cualquier heteroátomo de un anillo heteroarílico o heteroarilénico con valencias insatisfechas mencionado en el presente documento tiene el átomo o los átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. A menos que se indique lo contrario, los anillos que contienen átomos de nitrógeno anulares de tipo amino o imino ($-\text{N}=\text{N}-$) cuaternizables pueden no estar preferentemente cuaternizados en estos átomos de nitrógeno anulares de tipo amino o imino por los sustituyentes o grupos moleculares precursores mencionados.
- En el contexto de las propiedades de los compuestos de la presente invención la frase "perfil farmacocinético" significa un único parámetro o una combinación de los mismos, incluyendo la permeabilidad, la biodisponibilidad, la exposición y los parámetros farmacodinámicos tales como la duración o la magnitud de efecto farmacológico, medidos en un experimento adecuado. Los compuestos con mejores perfiles farmacocinéticos, por ejemplo, pueden usarse a dosis más bajas para lograr el mismo efecto, pueden alcanzar una mayor duración de la acción o puede lograrse una combinación de ambos efectos.
- Las sales de los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen todas las sales de adición ácidas inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases, especialmente todas las sales de adición ácidas inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases, farmacéuticamente aceptables, particularmente todas las sales de adición ácidas inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia.

Un aspecto de la presente invención son sales de los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyendo todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables, particularmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia. Otro aspecto de la presente invención son las sales con ácidos di- y tricarbónicos.

Los ejemplos de sales de adición ácida incluyen, pero no se limitan a, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, sales de ácido sulfámico, formiatos, acetatos, propionatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoatos, butiratos, salicilatos, sulfosalicilatos, lactatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, malonatos, piruvatos, acetoacetatos, tartaratos, estearatos, bencensulfonatos, toluensulfonatos, metansulfonatos, trifluorometansulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, bencensulfonatos, naftalindisulfonatos y trifluoroacetatos.

Los ejemplos de sales con bases incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, meglumina, amonio, opcionalmente derivadas de NH_3 o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de C, tales como, por ejemplo, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y sales de guanidinio.

Las sales incluyen sales insolubles en agua y, particularmente, solubles en agua.

De acuerdo con el experto en la materia los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención así como sus sales pueden contener, por ejemplo cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Se incluyen dentro del ámbito de la presente invención por tanto todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención así como todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

El término "combinación" en la presente invención se usa como conocen los expertos en la materia y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes.

Una "combinación fija" en la presente invención se usa como conocen los expertos en la materia y se define como una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosificación unitaria o en una sola entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en mezcla para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en una unidad sin estar en mezcla.

Una combinación no fija o un "kit de partes" en la presente invención se usa como conocen los expertos en la materia y se define como una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un kit de partes es una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o del kit de partes pueden administrarse separada, secuencial, simultáneamente, al mismo tiempo o cronológicamente escalonados.

La frase "agentes contra el cáncer (quimioterapéuticos)", incluye pero no se limita a 131I-chTNT, abiraterona, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato cálcico, levofolínato cálcico, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileucina diftotox, denosumab, desloreline, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimo, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, tiuxetano de ibritumomab, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinano, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekina, oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermina, semillas de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina,

peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorrelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorrubicina. Los compuestos de acuerdo con la presente invención y sus sales pueden existir en forma de tautómeros que se incluyen en las realizaciones de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Estas formas incluyen isómeros configuracionales u opcionalmente isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo los de atropisómeros). La presente invención por lo tanto incluye enantiómeros, diastereoisómeros así como mezclas de los mismos. A partir de esas mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros pueden aislarse formas estereoisoméricas puras con procedimientos conocidos en la técnica, preferentemente procedimientos de cromatografía, especialmente cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando una fase aquiral o quiral. La presente invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados anteriormente independientes de la proporción, incluyendo los racematos.

Algunos de los compuestos y de las sales de acuerdo con la presente invención pueden existir en diferentes formas cristalinas (polimorfos) que están dentro del ámbito de la presente invención.

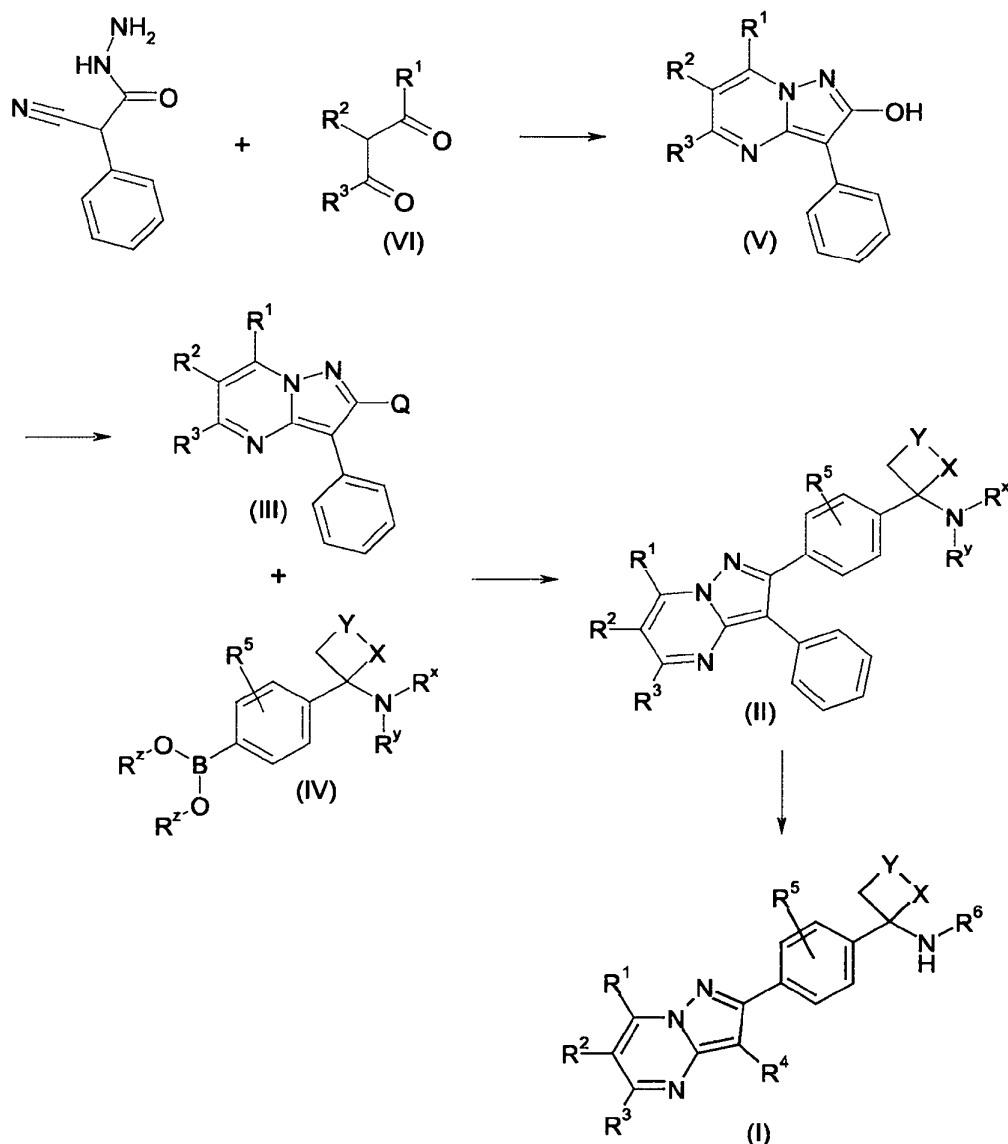
Adicionalmente, los derivados de los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos que se convierten en un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en un sistema biológico (bioprecursores o pro-fármacos) están englobados por la presente invención. Dicho sistema biológico es, por ejemplo, un organismo mamífero, particularmente un sujeto humano. El bioprecursor se convierte, por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I) o una sal de mismo mediante procesos metabólicos.

Los intermedios usados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 como se describe a continuación, así como su uso para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5, son un aspecto adicional de la presente invención. Los intermedios preferidos son los Ejemplos Intermedios como se desvela a continuación.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse como sigue.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema 1,

Esquema 1:



en el que X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos anteriormente y en las reivindicaciones, por lo que R^x tiene el significado de R⁶ y también puede ser un grupo protector; R^y es H, o un grupo protector, por lo que R^x y R^y juntos, o R^x e Y juntos, pueden formar un grupo protector cíclico; Q es halógeno, preferentemente Cl, Br o I o sulfonato, preferentemente sulfonato de trifluorometano, sulfonato de nonafluorobutano o tosilato; R^z es hidrógeno o alquilo inferior o ambos R^z junto con los oxígenos y el boro forman un anillo de 5 miembros o 6 miembros (éster borónico cíclico).

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (II). R^y puede ser opcionalmente R⁶, o un grupo protector, u otro precursor tal que requiera manipulación adicional. Por ejemplo, R^x en los compuestos de fórmula general (II) puede ser un grupo protector tal como el grupo Boc, -CO(OtBu). De esta manera, en una realización especial de la presente invención, el grupo protector es un grupo Boc. La preparación de compuestos de fórmula general (I) puede realizarse, por tanto, mediante el uso de una reacción de desprotección apropiada, tal como en el caso de un grupo Boc, las condiciones de reacción ácidas, por ejemplo, con una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, DCM y metanol, a temperatura ambiente. Las sales de amonio resultantes se convierten normalmente en las aminas libres usando, por ejemplo, bases conocidas por el experto en la materia, por ejemplo, bicarbonato, bases de amina tales como base de Hunig (diisopropiletilamina), hidróxido sódico, amoníaco, o eluyendo los compuestos con metanol/amoniaco desde una columna Porapak™. Las condiciones adicionales para desproteger el grupo Boc, o proteger adicionalmente grupos que pueden ser adecuados para usar bloqueando la funcionalidad amino de los compuestos de fórmula general (II), incluyendo su síntesis y desprotección, se encuentran, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000. De forma similar cuando Ry no es H, entonces Ry es un grupo protector, tal como

por ejemplo cuando R^x y R^y forman juntos un grupo protector cíclico tal como por ejemplo una ftalamida.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula general (II) pueden contener una funcionalidad que por sí misma puede modificarse adicionalmente, permitiendo así la introducción de la funcionalidad deseada en los grupos R^1 o R^2 o R^3 . Tales transformaciones incluyen oxidaciones, reducciones, sustituciones nucleófilas, sustituciones electrófilas, reacciones de radicales o reacciones promovidas por metales tales como reacciones de reticulación asistidas por metales, tales como, por ejemplo, reacciones de Suzuki, Stille o Heck, o similares. Similarmente, los compuestos de fórmula general (I) también pueden modificarse de esta manera para proporcionar compuestos adicionales de acuerdo con la presente invención, con la condición de que las transformaciones no produzcan reacciones secundarias no deseadas en el grupo $-NHR^6$.

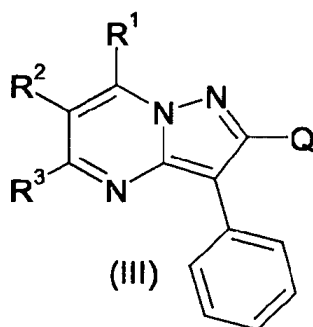
- 10 Los compuestos de fórmula general (II) pueden prepararse a partir de un intermedio pirazolo pirimidina de fórmula general (III) y un ácido arilborónico o éster arilborónico de fórmula general (IV), mediante el uso de una reacción de acoplamiento catalizada por un metal de transición apropiado. Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (II) pueden prepararse haciendo reaccionar (III) y (IV) en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo DMF, etanol o isopropanol, utilizando un catalizador adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, opcionalmente en presencia de agua y/o 1,2-dimetoxietano a temperaturas elevadas comprendidas entre 50 °C y 150 °C. El uso de aditivos básicos tales como una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina o diisopropilamina puede ser beneficioso.

- 20 Los compuestos de fórmula general (IV) bien se encuentran disponibles en el mercado, pueden prepararse usando los procedimientos descritos en los ejemplos, pueden prepararse usando procedimientos conocidos o bien pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los conocidos por el experto en la materia.

- 25 Los compuestos de fórmula general (III) pueden prepararse a partir de una cetona de fórmula general (V) mediante el uso de una reacción de halogenación apropiada o mediante la reacción con un haluro de perfluoroalquilsulfonilo o anhídrido apropiados. Por ejemplo, en el caso en el que el halógeno es Br o Cl, una reacción de halogenación adecuada, tal como por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (V) con oxibromuro de fósforo (V) u oxiclورو de fósforo (V) en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano, a temperaturas adecuadas, tales como por ejemplo de 0 °C a temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de cantidades catalíticas de aminas adecuadas, tales como 4-dimetilaminopiridina o N,N-dietilnilina.

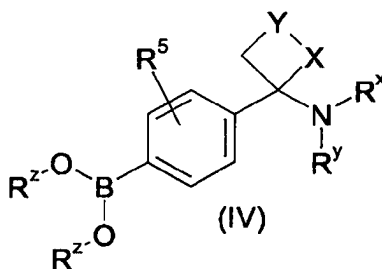
- 30 Los compuestos de fórmula general (V) pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula general (VI), que bien está disponible en el mercado o bien puede prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, mediante la reacción con 2-ciano-2-fenilacetohidrazida. El último compuesto está disponible a través del tratamiento del correspondiente éster etílico con hidrazina hidratada tal como se ha publicado recientemente [Drummond, J.T., Johnson, G., J. Heterocycl. Chem. (1998), 25, 1123-1127] calentando en ácido acético a temperaturas elevadas.

De esta manera un aspecto de la presente invención es el procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula general (I), caracterizado por que un compuesto de fórmula (III):

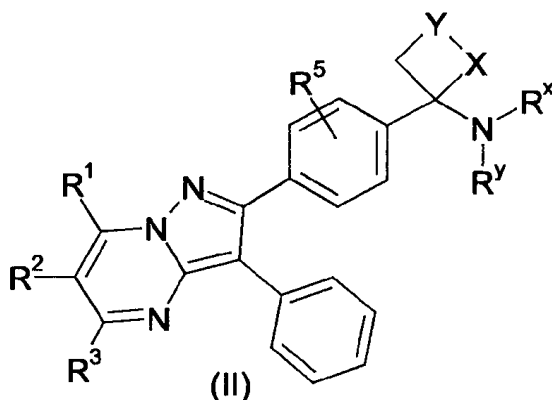


35

en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1 y Q es halógeno, preferentemente Cl, Br o I, o sulfonato, preferentemente sulfonato de trifluorometano, sulfonato de nonafluorobutano o tosilato, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IV)

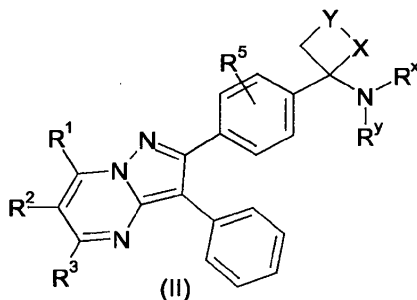


en la que R^5 , Y, X, R^x y R^y tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1 y R^2 es hidrógeno o alquilo inferior, o ambos R^2 junto con los oxígenos y el boro forman un anillo de 5 miembros o 6 miembros, formando un compuesto de fórmula (II)



5 que opcionalmente se desprotege posteriormente para formar un compuesto de fórmula general (I).

Otro aspecto de la presente invención es el compuesto intermedio de fórmula general II



10 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , X e Y tienen el significado como se define en la reivindicación 1 y R^x es R^6 o un grupo protector; R^y es hidrógeno o un grupo protector, o R^x y R^y juntos, o R^x e Y juntos, pueden formar un grupo protector cíclico así como su uso para la producción de compuestos de fórmula general (I).

Para los procedimientos descritos anteriormente se prefiere que R^x sea R^6 o un grupo protector y R^y sea hidrógeno o un grupo protector. En una realización de la presente invención uno de R^x/R^y es un grupo protector y el otro es hidrógeno. Los grupos protectores especialmente preferidos son los unos los desvelados en la sección experimental.

15 El experto en la materia sabe que, si hay una serie de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente mediante grupos protectores para permitir que tenga lugar una reacción específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores demostrados se encuentra, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, Groups Protecting, Thieme Medical Publishers, 2000.

20 Los compuestos de acuerdo con la presente invención se aíslan y se purifican de una manera conocida en sí, por ejemplo, destilando el disolvente al vacío y recristalizando el residuo obtenido de un disolvente adecuado o sometiéndolo a uno de los procedimientos de purificación habituales, tales como cromatografía sobre un material de soporte adecuado. Además, la HPLC preparativa de fase inversa de los compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida puede generar la formación de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o de formiato, por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, por ejemplo, una sal de amonio. Las sales de este tipo pueden transformarse en su forma básica libre o ácida libre, respectivamente, mediante diversos procedimientos conocidos por el experto en la materia, o pueden usarse como sales en ensayos biológicos posteriores. Adicionalmente, el procedimiento de secado durante el aislamiento de los compuestos de la presente invención puede no eliminar completamente las trazas de los codisolventes, especialmente tales como ácido fórmico o ácido trifluoroacético, dando solvatos o complejos de inclusión. El experto en la materia reconocerá que se aceptan solvatos o complejos de inclusión para su uso en ensayos biológicos posteriores. Se ha de entender que la forma específica (por ejemplo, sal, base libre, solvato, complejo de inclusión) de un compuesto de la presente invención aislado como se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en la que se puede aplicar dicho compuesto a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

35

Las sales de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo, una cetona tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o isopropanol) que contenga el ácido o la base deseados, o al que se añada después el ácido o la base deseados. El ácido o la base pueden emplearse en la preparación de la sal, dependiendo de si participa un ácido o una base mono- o polibásicos, y dependiendo de qué sal se desee, en una proporción cuantitativa equimolar o una que difiera de la misma. Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente para la sal o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas pueden convertirse en los compuestos libres que, a su vez, pueden convertirse en sales. De esta manera, las sales farmacéuticamente inaceptables, que puedan obtenerse, por ejemplo, como productos del procedimiento en la fabricación en una escala industrial, pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia.

Los diastereómeros puros y los enantiómeros puros de los compuestos y de las sales de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse por ejemplo mediante síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en la síntesis y separando mezclas de enantiómeros y diastereómeros obtenidas en la síntesis.

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas pueden separarse en los enantiómeros puros y los diastereómeros puros mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia. Preferentemente, las mezclas diastereoméricas se separan por cristalización, en particular cristalización fraccional, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas pueden separarse, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y eliminado el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, por ejemplo, pueden usarse ácidos quirales para separar bases enantioméricas tales como por ejemplo ácido mandélico y pueden usarse bases quirales para separar ácidos enantioméricos mediante la formación de sales diastereoméricas. Adicionalmente, los derivados diastereoméricos tales como los ésteres diastereoméricos pueden formarse a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Adicionalmente, pueden usarse complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar mezclas enantioméricas. Alternativamente, las mezclas enantioméricas pueden separarse usando columnas de separación quirales en cromatografía. Otro procedimiento adecuado para el aislamiento de los enantiómeros es la separación enzimática.

Un aspecto preferido de la presente invención es el procedimiento de preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 de acuerdo con los ejemplos.

Opcionalmente, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en sus sales u, opcionalmente, las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son habituales para el experto en la materia.

Opcionalmente, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en sus N-óxidos. El N-óxido también puede introducirse a modo de un intermedio. Los N-óxidos pueden prepararse tratando un precursor apropiado con un agente oxidante, tal como ácido metacloroperbenzoico, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, a temperaturas adecuadas, tales como de 0 °C a 40 °C, por lo cual se prefiere generalmente la temperatura ambiente. Los procedimientos correspondientes adicionales para formar N-óxidos son habituales para el experto en la materia.

Utilidad comercial

Los compuestos de fórmula (I) y los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se denominan en lo sucesivo los compuestos de la presente invención. En particular, los compuestos de la presente invención son farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen propiedades farmacéuticas valiosas, que los hacen comercialmente utilizables. En particular, inhiben la ruta de PI3K/Akt y exhiben actividad celular. Se espera que sean comercialmente aplicables en la terapia de enfermedades (por ejemplo, enfermedades dependientes de PI3K/Akt sobreactivada). Se entiende que una activación anormal de la vía de PI3K/AKT es una etapa esencial hacia el inicio y mantenimiento de los tumores humanos, y por tanto, se entiende que su inhibición, por ejemplo, con inhibidores de AKT, es una aproximación válida para el tratamiento de los tumores humanos. Para una revisión reciente, véase Garcia-Echeverria y col., (Oncogene, 2008, 27, 551-5526).

Actividad celular y los términos análogos en la presente invención se usan como se conoce por los expertos en la materia, como un ejemplo, la inhibición de la fosforilación, la inhibición de la proliferación celular, la inducción de la apoptosis o la quimiosensibilización.

Quimiosensibilización y los términos análogos en la presente invención se usan como se conoce por los expertos en la materia. Estos estímulos incluyen, por ejemplo, efectores de las rutas del receptor de muerte y de supervivencia, así como agentes citotóxicos/quimioterapéuticos y agentes dirigidos, y finalmente, terapia de radiación. Inducción de la apoptosis y los términos análogos de acuerdo con la presente invención se usan para identificar un compuesto que ejecute la muerte celular programada en células puestas en contacto con ese compuesto o en combinación con otros compuestos usados habitualmente en terapia.

Apoptosis en la presente invención se usa como se conoce por los expertos en la materia. La inducción de la apoptosis en células puestas en contacto con el compuesto de la presente invención puede no acoplarse necesariamente a la inhibición de la proliferación celular. Preferentemente, la inhibición de la proliferación y/o la inducción de la apoptosis son específicas de las células con crecimiento celular aberrante.

- 5 Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben la actividad de las proteínas quinasas en células y tejidos, provocando un desplazamiento hacia proteínas de sustrato desfosforiladas y como consecuencia funcional, por ejemplo, la inducción de la apoptosis, la detención del ciclo celular y/o la sensibilización frente a fármacos contra el cáncer quimioterapéuticos y específicos de la diana. En una realización preferida, la inhibición de la ruta de PI3K/Akt induce efectos celulares como se ha mencionado en el presente documento, sola o
10 en combinación con fármacos citotóxicos o contra el cáncer dirigidos convencionales.

- Además se descubrió que la inhibición de la ruta de señalización de AKT inhibe la neovascularización retiniana en el modelo de retinopatía inducida por oxígeno así como se demostró un posible uso terapéutico de una inhibición de AKT en la neovascularización coroidea (Wang y col., Acta Histochem. Cytochem. 44(2): 103-111, 2011; Yang y col., Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS), abril de 2009, vol. 50, n.º 4). Estos resultados dan lugar a la
15 conclusión de que la inhibición de AKT podría proporcionar tratamiento útil de las enfermedades oculares asociadas a la neovascularización ocular, como, por ejemplo, AMD, MD y retinopatía diabética. Por lo tanto, una realización de la presente invención incluye compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares asociadas a la neovascularización ocular, especialmente, AMD, MD y retinopatía diabética que comprende administrar un compuesto de fórmula general (I), así como el uso de aquellos compuestos para el tratamiento de dichas
20 enfermedades.

- Los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan propiedades antiproliferativas y/o proapoptóticas y/o quimiosensibilizantes. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, en particular del cáncer. Por lo tanto los compuestos de la presente invención son
25 útiles para inducir un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico y/o quimiosensibilizante en mamíferos, tales como seres humanos, que padecen trastornos hiperproliferativos, como el cáncer.

- La presente invención se refiere además a un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o la profilaxis, preferentemente el tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos que responden a la inducción de la apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, especialmente neoplasia maligna, incluyendo cáncer y los tipos de tumor
30 que se desvelan más adelante.

- Los compuestos de acuerdo con la presente invención exhiben propiedades antiproliferativas y/o pro-apoptóticas en mamíferos tales como seres humanos debido a la inhibición de la actividad metabólica de células cancerosas que son capaces de sobrevivir a pesar de condiciones de crecimiento desfavorables tales como el agotamiento de la glucosa, la hipoxia u otros estreses químicos.

- 35 De esta manera, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para tratar, aliviar o prevenir enfermedades de comportamiento benigno o maligno como se describe en el presente documento, tal como por ejemplo para inhibir la neoplasia celular.

- Neoplasia en la presente invención se usa como se conoce por los expertos en la materia. Una neoplasia benigna se describe por hiperproliferación de células, incapaces de formar un tumor metastatizante agresivo *in vivo*. Por el
40 contrario, una neoplasia maligna se describe por células con múltiples anomalías celulares y bioquímicas, capaces de formar una enfermedad sistémica, por ejemplo, de formar metástasis de tumores en órganos distantes.

- Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden usarse preferentemente para el tratamiento de la neoplasia maligna. Los ejemplos de neoplasia maligna que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen tumores sólidos y hematológicos. Los tumores sólidos pueden ejemplificarse por
45 tumores de mama, vejiga, huesos, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo, tiroides y corteza suprarrenal), esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen cánceres heredados ejemplificados por el retinoblastoma y el tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen tumores
50 primarios en dichos órganos y tumores secundarios correspondientes en órganos distantes ("metástasis tumorales"). Los tumores hematológicos pueden ilustrarse por formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, concretamente, enfermedad no de Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda (LMC/LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de linfocitos T. También se incluyen síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos, y cánceres de sitio primario
55 desconocido, así como tumores malignos relacionados con el SIDA.

La presente invención incluye además como una realización preferida, compuestos de fórmula general (I) para su uso en el tratamiento del melanoma, NSCLC, cáncer de cerebro, mama y próstata, más preferentemente cáncer de mama, que comprende administrar un compuesto de fórmula general (I). Otro aspecto de la presente invención es el

uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento del melanoma para el que los datos a la vista de la publicación de O'Reilly y col. (Clin. Cancer Research, 15, 2009, 2872) dan una base.

Nótese que una neoplasia maligna no requiere necesariamente la formación de metástasis en órganos distantes. Ciertos tumores ejercen efectos devastadores sobre el propio órgano primario por sus propiedades agresivas de crecimiento. Estas pueden dar lugar a la destrucción del tejido y la estructura del órgano dando como resultado finalmente el fallo de la función del órgano asignada y la muerte.

La resistencia a los fármacos es de particular importancia para el fallo frecuente de los tratamientos convencionales contra el cáncer. Esta resistencia a los fármacos está provocada por diversos mecanismos celulares y moleculares. Un aspecto de la resistencia a los fármacos está provocado por la activación constitutiva de señales de supervivencia antiapoptóticas con PKB/Akt como una quinasa señalizadora clave. La inhibición de la ruta de Pi3K/Akt da lugar a una resensibilización frente a agentes quimioterapéuticos convencionales o agentes terapéuticos contra el cáncer específicos de la diana. Como consecuencia, la aplicabilidad comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención no se limita al tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer. En una realización preferida, los pacientes con cáncer con resistencia a fármacos quimioterapéuticos o a fármacos terapéuticos contra el cáncer específicos de la diana también son susceptibles del tratamiento con estos compuestos para, por ejemplo, ciclos de tratamiento de segunda o tercera línea. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden usarse en combinación con fármacos convencionales quimioterapéuticos o dirigidos para resensibilizar los tumores frente a estos agentes.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son adecuados para el tratamiento, la prevención o el alivio de las enfermedades de comportamiento benigno y maligno descritas anteriormente, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, en particular, cáncer, especialmente un cáncer que sea sensible a la inhibición de la vía de Pi3K/Akt.

La presente invención incluye además los compuestos de la presente invención para usar en el tratamiento, la prevención o el alivio de mamíferos, incluyendo seres humanos, preferentemente en el tratamiento de mamíferos, incluyendo seres humanos, que padecen una de las afecciones, dolencias, trastornos o enfermedades mencionadas anteriormente. El uso se caracteriza por que se administra una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención al sujeto con necesidad de tal tratamiento.

La presente invención incluye además los compuestos de la presente invención para usar en el tratamiento, la prevención o el alivio de enfermedades que respondan a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt, en un mamífero, incluyendo un ser humano, preferentemente en el tratamiento de enfermedades que responden a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

La presente invención incluye además los compuestos de la presente invención para usar en la inhibición de la actividad de las proteínas quinasas en células que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa, y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a un paciente con necesidad de tal terapia.

La presente invención incluye además los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, particularmente cualquiera de aquellas enfermedades cancerosas descritas anteriormente, en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

La presente invención incluye además los compuestos de la presente invención para usar en la inhibición de la hiperproliferación celular o la detención del crecimiento celular aberrante en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

La presente invención incluye además los compuestos de la presente invención para usar en la inducción de la apoptosis en la terapia de la neoplasia benigna o maligna, particularmente cáncer, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a un individuo con necesidad de tal terapia.

La presente invención incluye además los compuestos de la presente invención para usar en la inhibición de la actividad de las proteínas quinasas en células, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a un individuo con necesidad de tal terapia.

La presente invención incluye además los compuestos de la presente invención para usar en la sensibilización frente a sustancias quimioterapéuticas o agentes contra el cáncer específicos de la diana en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

- 5 La presente invención incluye además compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de la neoplasia benigna y/o maligna, especialmente de la neoplasia maligna, particularmente cáncer, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

- 10 La presente invención incluye además compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos, por lo cual los tumores sólidos pueden ejemplificarse por tumores de mama, vejiga, huesos, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo, tiroides y corteza adrenal), esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen cánceres heredados ilustrados por
- 15 retinoblastoma y tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen tumores primarios en dichos órganos y los correspondientes tumores secundarios en órganos distantes ("metástasis tumorales") y los tumores hematológicos pueden ejemplificarse por formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, concretamente, enfermedad no de Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda (LMC/LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de linfocitos T. También se incluyen síndrome mielodisplásico,
- 20 neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos y cánceres de sitio primario desconocido, así como tumores malignos relacionados con el SIDA.

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para la producción de composiciones farmacéuticas, que se emplean para el tratamiento, la profilaxis y/o el alivio de una o más de las enfermedades mencionadas, preferentemente para el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas.

- 25 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o aliviar, preferentemente para tratar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasias benignas o malignas, especialmente neoplasias malignas, en particular cáncer, especialmente aquellas enfermedades cancerosas y los tipos de tumores mencionados anteriormente.
- 30 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o aliviar, preferentemente para tratar neoplasias benignas o malignas, especialmente neoplasias malignas, particularmente cánceres tales como por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerosas y los tipos de tumores descritos anteriormente.

- 35 La presente invención se refiere además a un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o la profilaxis, preferentemente el tratamiento de enfermedades y/o trastornos (híper)proliferativos que responden a la inducción de la apoptosis, que incluyen neoplasias benignas y neoplasias malignas, incluyendo cáncer.

- 40 La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención o la mejora de una enfermedad mediada por una función mal regulada de una sola proteína quinasa o múltiples proteína quinasas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis.

- 45 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o la profilaxis, preferentemente para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos (híper)proliferativos que responden a la inducción de la apoptosis, que incluyen neoplasias benignas y neoplasias malignas, incluyendo cáncer.

La presente invención se refiere además al uso de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que pueden usarse para sensibilizar frente a sustancias quimioterapéuticas y/o agentes contra el cáncer específicos de la diana.

- 50 La presente invención se refiere además al uso de compuestos de acuerdo con la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que pueden usarse para sensibilizar frente a la radioterapia de aquellas enfermedades mencionadas en el presente documento, particularmente del cáncer.

- 55 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades sensibles a la terapia con inhibidores de las proteínas quinasas y diferentes de las neoplasias celulares. Estas enfermedades no malignas incluyen, pero sin limitación, hiperplasia de próstata benigna, neurofibromatosis, dermatosis y síndromes mielodisplásicos.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención y sustancias auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se preparan mediante procedimientos, que se conocen de por sí y son familiares para el experto en la materia. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de la presente invención (= compuestos activos) bien se emplean como tales, o preferentemente en combinación con sustancias auxiliares farmacéuticas aceptables y/o excipientes, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, píldoras, obleas, gránulos, cápsulas, comprimidos encapsulados, supositorios, parches (por ejemplo, como TTS), emulsiones (tales como por ejemplo microemulsiones o emulsiones de lípidos), suspensiones (tales como por ejemplo nanosuspensiones), geles, solubilizados o soluciones (por ejemplo soluciones estériles), o encapsulados en liposomas o como complejos de inclusión de betaciclodextrina o de derivados de betaciclodextrina, estando el contenido de compuesto activo ventajosamente entre el 0,1 y el 95 %, y en los que, mediante la elección apropiada de las sustancias auxiliares y/o excipientes, puede lograrse una forma de administración farmacéutica (por ejemplo, una forma de liberación retrasada o una forma entérica) perfectamente adecuada para el compuesto activo y/o para el comienzo deseado de la acción.

El experto en la materia está familiarizado con las sustancias auxiliares, los vehículos, los excipientes, los diluyentes, los vehículos o los adyuvantes que son adecuados para las formulaciones, las preparaciones o las composiciones farmacéuticas deseadas, debido a su conocimiento experto. Además de disolventes, pueden usarse formadores de gel, bases de pomadas y otros excipientes de compuestos activos, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes (tales como, por ejemplo, polioxietilengliceroltriricinoleato 35, PEG 400, Tween 80, Captisol, Solutol HS15), colorantes, agentes complejantes, potenciadores de la permeación, estabilizantes, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes disgregantes, tampones, reguladores del pH (por ejemplo, para obtener formulaciones neutras, alcalinas o ácidas), polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propulsores, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, aromatizantes, edulcorantes o colorantes.

En particular, se usan sustancias auxiliares y/o excipientes de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo de administración deseado.

La administración de los compuestos, de las composiciones farmacéuticas o de las combinaciones de acuerdo con la presente invención puede realizarse en cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados disponibles en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de modos de administración adecuados incluyen la administración intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Se prefieren las administraciones oral e intravenosa.

Generalmente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden administrarse de tal manera que la dosis del compuesto activo esté en el intervalo habitual para los inhibidores de la vía de Pi3K/Akt. En particular, se prefiere una dosis en el intervalo de 0,01 a 4000 mg del compuesto activo al día para un paciente adulto medio con un peso corporal de 70 kg. En este sentido, cabe señalar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, de la especie tratada, de la edad, del peso corporal, del estado de salud general, del género y de la dieta del sujeto tratado, del modo y de la duración de la administración, de la velocidad de excreción, de la gravedad de la enfermedad a tratarse y de la combinación de fármacos.

La composición farmacéutica puede administrarse en una sola dosis al día o en múltiples subdosis, por ejemplo, de 2 a 4 dosis al día. Una sola dosis unitaria de la composición farmacéutica puede contener por ejemplo de 0,01 mg a 4000 mg, preferentemente de 0,1 mg a 2000 mg, más preferentemente de 0,5 a 1500 mg, lo más preferentemente de 1 a 500 mg, del compuesto activo. Adicionalmente, la composición farmacéutica puede adaptarse a la administración semanal, mensual o incluso menos frecuente, por ejemplo, usando un implante, por ejemplo, un implante subcutáneo o intramuscular, usando el compuesto activo en forma de una sal escasamente soluble o usando el compuesto activo acoplado a un polímero.

La presente invención se refiere además a combinaciones que comprenden uno o más primeros principios activos seleccionados de los compuestos de la presente invención y uno o más segundos principios activos seleccionados de agentes contra el cáncer quimioterapéuticos y agentes contra el cáncer específicos de la diana, por ejemplo, para tratar, prevenir o aliviar enfermedades que responden o que son sensibles a la inhibición de la vía de Pi3K/Akt, tales como enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, en particular, del cáncer, tales como por ejemplo cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas anteriormente.

La presente invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención como único principio o principios activos y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Dependiendo de la enfermedad en particular que vaya a tratarse o prevenirse, pueden coadministrarse opcionalmente con los compuestos de acuerdo con la presente invención agentes activos terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa enfermedad. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad en particular se sabe que son apropiados para la enfermedad que se está tratando.

Los agentes contra el cáncer mencionados anteriormente en el presente documento como parejas de combinación de los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como por ejemplo sus sales farmacéuticamente aceptables.

El experto en la materia conoce la dosificación o dosificaciones diarias totales y la forma o formas de administración del agente o agentes terapéuticos adicionales coadministrados. Dicha dosificación o dosificaciones totales diarias pueden variar dentro de un amplio intervalo dependiendo del agente combinado.

En la práctica de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse en terapia de combinación separada, secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonados (tal como por ejemplo como formas de dosificación unitarias combinadas, como formas de dosificación unitarias separadas, como formas de dosificación unitarias diferenciadas adyacentes, como combinaciones fijas o no fijas, como kit de partes o como mezclas) con uno o más agentes terapéuticos convencionales (agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer específicos de la diana), en particular, agentes contra el cáncer conocidos en la técnica, tales como cualquiera de por ejemplo aquellos mencionados anteriormente.

En este contexto, la presente invención se refiere además a una combinación que comprende un primer principio activo, que es al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención, y un segundo principio activo, que es al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica tal como por ejemplo uno o más de aquellos mencionados anteriormente en el presente documento, para su uso por separado, secuencial, simultáneo, concurrente o cronológicamente escalonado en terapia, tal como, por ejemplo, en terapia de cualquiera de esas enfermedades mencionadas en el presente documento.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un primer principio activo, que es al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención, y un segundo principio activo, que es al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados anteriormente en el presente documento, y, opcionalmente, un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables, para su uso por separado, secuencial, simultáneo, concurrente o cronológicamente escalonado en terapia.

La presente invención se refiere además a un producto de combinación que comprende:

- a.) al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención formulado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables, y
- b.) al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica tal como por ejemplo uno o más de los mencionados anteriormente en el presente documento, formulado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere además a un kit de partes que comprende una preparación de un primer principio activo, que es un compuesto de acuerdo con la presente invención, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables; una preparación de un segundo principio activo, que es un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como uno de aquellos mencionados anteriormente, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia. Opcionalmente, dicho kit comprende instrucciones para su uso en terapia, por ejemplo, para tratar enfermedades hiperproliferativas y enfermedades que responden o que son sensibles a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, particularmente cáncer, más exactamente, cualquiera de aquellas enfermedades cancerosas descritas anteriormente.

La presente invención se refiere además a una preparación combinada que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica para la administración simultánea, concurrente, secuencial o separada.

La presente invención se refiere además a combinaciones, composiciones, formulaciones, preparados o kits de acuerdo con la presente invención que tienen actividad inhibidora de la ruta de Pi3K/Akt.

Además, la presente descripción se refiere además a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento en terapia de combinación de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como por ejemplo, cáncer, en un paciente que comprende administrar una combinación, una composición, una formulación, un preparado o un kit como se describe en el presente documento a dicho paciente con necesidad del mismo.

Además, la presente invención se refiere adicionalmente a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que

responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en un paciente, que comprende administrar en terapia de combinación separada, simultánea, concurrente, secuencial o cronológicamente escalonada, una cantidad farmacéuticamente activa, y terapéuticamente eficaz y tolerable de una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad farmacéuticamente activa, y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más agentes contra el cáncer conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, uno o más de los mencionados en el presente documento, a dicho paciente en necesidad de los mismos.

Aún más, la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para usar en el tratamiento, la prevención o el alivio de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasias benignas o malignas, por ejemplo, cáncer, en particular, cualquiera de las enfermedades cancerosas mencionadas en el presente documento, en un paciente, que comprende administrar separada, simultánea, concurrente, secuencial o cronológicamente escalonada, a dicho paciente en necesidad de los mismos, una cantidad de un primer compuesto activo, que es un compuesto de acuerdo con la presente invención, y una cantidad de al menos un segundo compuesto activo, siendo al menos dicho segundo compuesto activo un agente terapéutico convencional, en particular, al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los agentes quimioterapéuticos y agentes contra el cáncer específicos de la diana mencionados en el presente documento, en el que las cantidades del primer compuesto activo y de dicho segundo compuesto activo producen un efecto terapéutico.

Todavía más adicionalmente, la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para usar en el tratamiento, la prevención o la mejora, especialmente el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasias benignas o malignas, especialmente neoplasias malignas, por ejemplo, cáncer, en particular, cualquiera de las enfermedades cancerosas y tipos de tumores mencionados en el presente documento, en un paciente que comprende administrar una combinación de acuerdo con la presente invención.

Además, la presente descripción se refiere además al uso de una composición, una combinación, una formulación, una preparación o un kit de acuerdo con la presente invención en la fabricación de un producto farmacéutico tal como, por ejemplo, un envase comercial o un medicamento, para tratar, prevenir o mejorar, especialmente para tratar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasias malignas o benignas, especialmente neoplasias malignas tales como, por ejemplo, cáncer, en particular, las enfermedades y los tipos de tumores mencionados en el presente documento.

La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más compuestos de la presente invención junto con instrucciones para su uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer específicos de la diana, tales como por ejemplo cualquiera de los mencionados en el presente documento.

La presente invención se refiere además a un envase comercial que consiste esencialmente en uno o más compuestos de la presente invención como único principio activo junto con instrucciones para su uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer específicos de la diana, tales como por ejemplo cualquiera de los mencionados en el presente documento.

La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer específicos de la diana tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en el presente documento, junto con instrucciones para su uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención.

Las composiciones, combinaciones, preparaciones, formulaciones, kits o envases mencionados en el contexto de la terapia de combinación de acuerdo con la presente invención también pueden incluir más de uno de los compuestos de acuerdo con la presente invención y/o más de uno de los agentes contra el cáncer conocidos en la técnica mencionados.

El primer y segundo principios activos de una combinación o kit de partes de acuerdo con la presente invención pueden proporcionarse como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que se unen posteriormente para su uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia de combinación; o se envasan y se presentan juntos como componentes separados de un envase de combinación para su uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia de combinación.

El tipo de formulación farmacéutica del primer y segundo principios activos de una combinación o kit de partes de acuerdo con la presente invención puede ser coincidente, es decir, ambos principios activos se formulan en comprimidos o cápsulas separados, o pueden ser diferentes, es decir, adecuados para diferentes formas de administración, tales como, por ejemplo, un principio activo se formula en forma de comprimido o cápsula y el otro se formula, por ejemplo, para la administración intravenosa.

- La cantidades del primer y segundo principio activo de las combinaciones, composiciones o kits de acuerdo con la presente invención pueden comprender conjuntamente una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento, la profilaxis o el alivio de una enfermedad hiperproliferativa y/o un trastorno que responde a la inducción de la apoptosis, en particular, una de aquellas enfermedades mencionadas en el presente documento, tales como, por ejemplo, neoplasia maligna o benigna, especialmente, neoplasia maligna, por ejemplo, cáncer, como cualquiera de las enfermedades cancerosas y tipos de tumores mencionados en el presente documento.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden usarse en el tratamiento pre- o post-quirúrgico del cáncer.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con la radioterapia.

- Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención con mayor detalle. Pueden prepararse de manera análoga compuestos adicionales de acuerdo con la presente invención, cuya preparación no se describe de manera explícita.

Los compuestos, que se mencionan en los ejemplos y las sales de los mismos representan realizaciones preferidas de la presente invención así como una reivindicación que cubre todas las subcombinaciones de los restos del compuesto de fórmula (I) como se desvela mediante los ejemplos específicos.

- La expresión "de acuerdo con", dentro de la sección experimental, se usa en el sentido de que el procedimiento al que hace referencia tiene que usarse "análogamente a".

Parte experimental

- La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas en el presente párrafo y en la sección de Ejemplos Intermedios y de Ejemplos, siempre que no se expliquen dentro del cuerpo del texto. En el primer número de cada volumen del *Journal of Organic Chemistry* se presenta una lista exhaustiva de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la materia; esta lista normalmente se presenta en una tabla titulada Lista convencional de abreviaturas. Las abreviaturas contenidas en la misma y todas las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la materia se incorporan en el presente documento por referencia. Las formas de los picos de RMN se indican como aparecen en los espectros; no se han considerado los posibles efectos de orden superior.

Abreviatura	Significado
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
a	ancho
IQ	ionización química
d	doblete
dd	doblete de doblete
DAD	detector de diodos en serie
DCM	diclorometano
EtOAc	acetato de etilo
eq	equivalente
IEN	ionización por electronebulización (EN)
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
EMCL	espectrometría de masas - cromatografía de líquidos
m	multiplete
EM	espectrometría de masas
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
c	cuartete
ta o t.a.	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención
s	singlete
t	triplete
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía de líquidos de ultra resolución

Otras abreviaturas tienen los significados habituales en sí para el experto. Los diversos aspectos de la presente invención descritos en la presente solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Procedimientos convencionales de EM-UPLC

- 5 A menos que se indique lo contrario, la EM-UPLC analítica se realizó usando el Procedimiento 1 de EM-UPLC. Las masas (m/z) se informan a partir de la ionización de electronebulización en modo positivo salvo que se indique el modo negativo (EN-). La pureza se presenta como el % de área del pico del producto en comparación con el área total medida con el detector UV, a menos que se indique lo contrario.

- 10 **Procedimiento 1 de EM-UPLC** Instrumento: Waters Acquity EM-UPLC SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH 18 C, 1,7; 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. B al 1-99 %, 1,6-2,0 min. B al 99 %; caudal = 0,8 ml/min.; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD = 210-400 nm; ELSD.

Procedimiento 2 de EM-UPLC

- 15 Instrumento: Waters Acquity EM-UPLC SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH 18 C, 1,7; 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + amoníaco al 0,2 %; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. B al 1-99 %, 1,6-2,0 min. B al 99 %; caudal = 0,8 ml/min.; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD = 210-400 nm; ELSD.

Procedimiento 3 de EM-UPLC

- 20 Instrumento: Waters Acquity EM-UPLC SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH 18 C, 1,7; 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + amoníaco al 0,1 %; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. B al 1-99 %, 1,6-2,0 min. B al 99 %; caudal = 0,8 ml/min.; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD = 210-400 nm; ELSD.

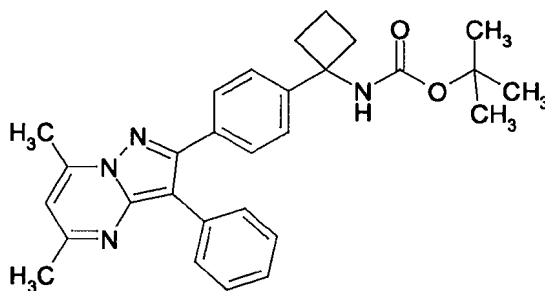
Procedimiento 4 de EM-UPLC

Instrumento: Waters Acquity EM-UPLC SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH 18 C, 1,7; 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + amoníaco al 0,2 %; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. B al 1-99 %, 1,6-2,0 min. B al 99 %; caudal = 0,8 ml/min.; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD = 210-400 nm; ELSD.

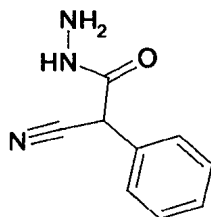
25 Ejemplos intermedios

Ejemplo intermedio Int-1:

{1-[4-(5,7-dimetil-3-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

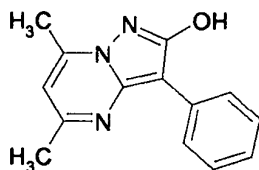


Etapla 1: **2-Ciano-2-fenilacetohidrazida [Int-1A]**



30

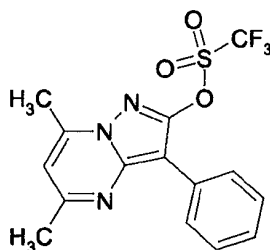
El compuesto del título está disponible a través del tratamiento del correspondiente éster etílico con hidrato de hidrazina como se ha publicado recientemente [Drummond, J.T., Johnson, G., J. Heterocycl. Chem. (1998), 25, 1123-1127].

Etapla 2: 5,7-Dimetil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ol

Se disolvieron 2-ciano-2-fenilacetohidrazida [Int-1A] (3,27 g, 18,3 mmol, 1,0 eq) y pentan-2,4-diona (1,89 ml, 18,3 mmol, 1,0 eq) en 59 ml de ácido acético y se agitó durante 3 h a 60 °C. La suspensión amarilla resultante se enfrió a t.a. y el precipitado se aisló por filtración. El sólido se lavó con hexano y se secó para dar 1,20 g (27 % de rendimiento) del compuesto del título.

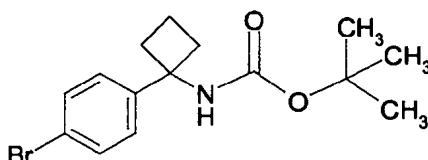
UPLC-MS (Procedimiento 3): TR = 1,12 min; m/z = 240 (ES⁺: M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,59 (d, 3H), 6,77 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 8,22 (m, 2H), 11,56 (s, 1H), (3H cubiertos por la señal del disolvente).

Etapla 3: Trifluorometansulfonato de 5,7-dimetil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo

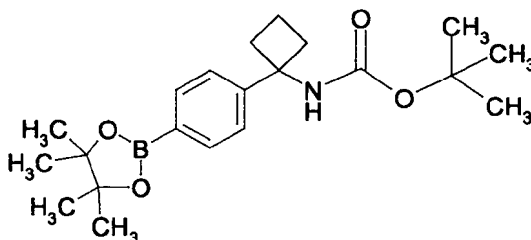
A una mezcla de 5,7-dimetil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ol (1,20 g, 5,02 mmol, 1,0 eq) en 32 ml de DCM se añadió trietilamina (1,05 ml, 7,52 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometansulfónico (0,93 ml, 5,52 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C y, a continuación, durante 1 h a t.a. Después de añadir DCM y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera y se filtró a través de un filtro de silicona. El producto bruto se secó y dio 1,96 g del compuesto del título con un 97 % de pureza basándose en UPLC-MS (% en área), lo que corresponde a un rendimiento de >95 %.

UPLC-MS (Procedimiento 1): TR = 1,53 min; m/z = 372 (ES⁺: M+H)⁺.

Etapla 4: [1-(4-Bromofenil)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió clorhidrato de 1-(4-bromofenil)ciclobutanamina [CAS 1193389-40-0] (8,99 g, 34,24 mmol, 1,0 eq) en DCM y se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso y agua y la porción orgánica se secó y se concentró. Se disolvió el material resultante en THF seco (120 ml) y diisopropiletilamina (17,62 ml, 102,7 mmol, 3,0 eq) en nitrógeno y se añadió una solución de di-*terc*-butildicarbonato (8,22 g, 37,6 mmol, 1,1 eq) en THF (20 ml). Se agitó la reacción a t.a. durante una noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua y la fase orgánica extraída se lavó con salmuera y se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

Alternativamente, el compuesto del título puede prepararse mediante procedimientos conocidos (por ejemplo, el documento WO2008/70041).

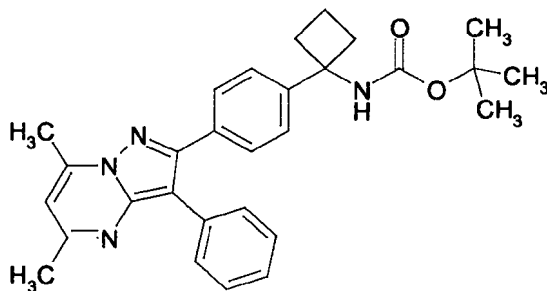
Etapla 5: {1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo [Int-1B]

27,75 g (55 mmol) del éster *terc*-butilico del ácido [1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbámico, 23,76 mmol (93.6 mmol) de

bis-(pinacolato)diboro, 25 g (255 mmol) de acetato potásico y 2,08 g (2,55 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro-paladio (II) en 500 ml de THF desgasificado se calentaron durante tres horas a reflujo. El color de la mezcla de reacción se volvió desde rojo oscuro hasta negro. Debido a una reacción incompleta se siguió calentando durante otras dos horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (400 ml) y se diluyó con acetato de etilo (700 ml). Después de agitar durante 30' la fase orgánica se separó y la fase acuosa se reextrajo dos veces con acetato de etilo (400 y 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml) y se secaron (sulfato de sodio). Después de evaporar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (Biotage) para proporcionar 28,99 g (91,3 %) del compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,51-7,67 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 2,22-2,42 (m, 4H), 1,88-2,02 (m, 1 H), 1,63-1,80 (m, 1 H), 1,00-1,38 (m, 21 H) ppm.

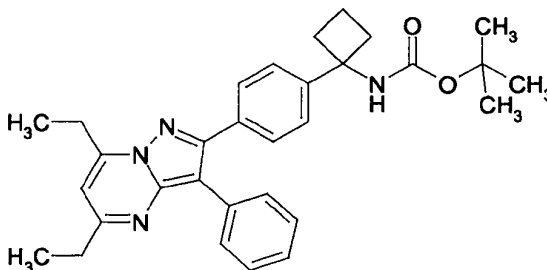
Etapas 6: Trifluorometansulfonato de 5,7-dimetil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo



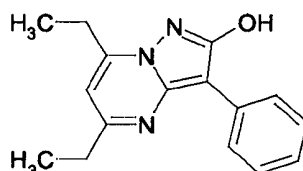
Trifluorometanosulfonato 5,7-dimetil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ílico (490 mg, 1,25 mmol, 1 eq, véase la etapa 3), {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato *terc*-butilico [Int-1B] (702 mg, 1,88 mmol, 1,5 eq), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) diclorometano (112 mg, 0,14 mmol, 0,11 eq) y carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmol, 2,5 eq) se disolvieron en 9,7 ml de DMF y se calentaron con radiación microondas hasta una temperatura de 110 °C. Después de un tiempo de espera de 40 s la mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. La reacción se repitió cuatro veces de una manera idéntica y posteriormente, las mezclas de reacción de los cuatro casos se combinaron. Se eliminó el disolvente utilizando un evaporador giratorio y el material crudo resultante se purificó mediante MPLC preparativo [Biotage Isolera: cartucho SNAP KP-NH, hexano $\rightarrow$ hexano / acetato de etilo (4/1)] para obtener 650 mg (26 %) del compuesto del título. UPLC-MS (Procedimiento 1): Tr = 1,60 min; m/z = 469 (ES^+ : M+H) $^+$.

Ejemplo Intermedio Int-2:

{1-[4-(5,7-Dietil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo



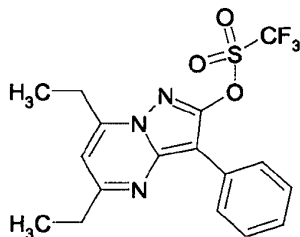
Etapas 1: 5,7-Dietil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ol



Se disolvieron 2-ciano-2-fenilacetohidrazida [Int-1A] (8,40 g, 43,2 mmol, 1,0 eq) y heptan-3,5-diona (5,85 ml, 43,2 mmol, 1,0 eq) en 140 ml de ácido acético y se agitó durante 4,5 h a 60 °C. La suspensión resultante se enfrió hasta t. a. y el precipitado se aisló por filtración. El sólido se lavó con hexano y se secó para dar 4,17 g (29 % de rendimiento) del compuesto del título.

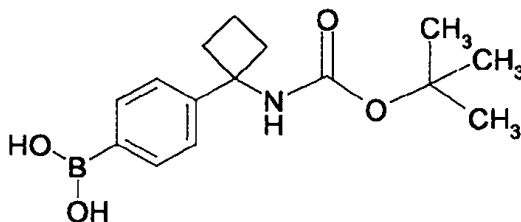
UPLC-MS (Procedimiento 1): Tr = 1,31 min; m/z = 268 (ES^+ : M+H) $^+$.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,27 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 2,77 (c, 2H), 2,97 (c, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,34 (t, 2H), 8,22 (m, 2H), 11,52 (s, 1H).

Etapla 2: Trifluorometansulfonato de 5,7-dietil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo

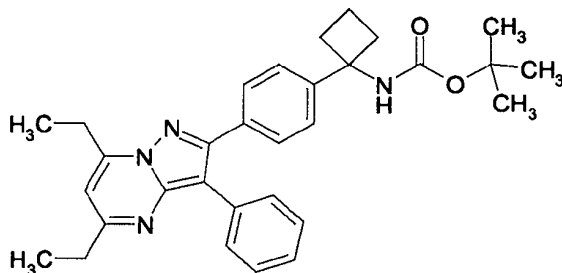
A una mezcla de 5,7-dietil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ol (4,17 g, 12,5 mmol, 1,0 eq) en 80 ml de DCM se añadió trietilamina (2,61 ml, 18,7 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometansulfónico (2,32 ml, 13,7 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C y después durante 1 h a t.a. Después de añadir DCM y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera y se filtró a través de un filtro de silicona. El producto bruto se secó y dio 5,67 g del compuesto del título con un 84 % de pureza basándose en UPLC-MS (% en área) que corresponde a un rendimiento de un 96 %.

UPLC-MS (Procedimiento 1): TR = 1,68 min; m/z = 400 (ES⁺: M+H)⁺.

Etapla 3: Ácido (4-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)borónico [Int-2A]

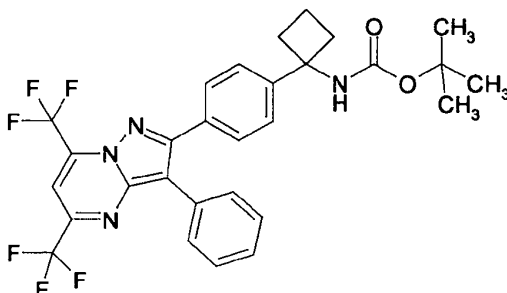
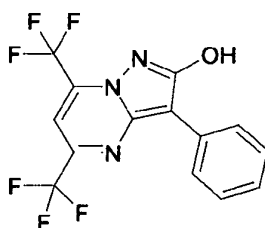
A una solución de {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo [Int-1B] (5,63 g, 20,0 mmol, 1 eq) en 191 ml de acetona se añade acetato de amonio (7,38 g, 95,6 mmol, 4,78 eq). Después de añadir peryodato sódico (13,6 g, 63,6 mmol, 3,15 eq) la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a t.a. A continuación, la suspensión blanca se trató con agua. El sólido restante se aisló por filtración y se trató con tolueno que se eliminó directamente mediante un evaporador rotatorio. Este procedimiento se repitió tres veces. El sólido restante se secó al vacío a 60 °C durante toda la noche para proporcionar 3,87 g (75 %) del compuesto del título con un 85 % de pureza (UPLC, % en área).

UPLC-MS (Procedimiento 1): TR = 1,03 min; m/z = 292 (ES⁺: M+H)⁺.

Etapla 4: Trifluorometansulfonato de 5,7-dietil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo

Se disolvieron trifluorometansulfonato de 5,7-dietil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo (500 mg, 1,05 mmol, 84 % de pureza, 1 eq, véase la etapa 2), ácido (4-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)borónico [Int-2A, etapa 3] (483 mg, 1,58 mmol, 85 % de pureza, 1,5 eq), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) diclorometano (94 mg, 0,12 mmol, 0,11 eq) y carbonato de cesio (857 mg, 2,63 mmol, 2,5 eq) en 8,9 ml de DMF y se calentó con radiación microondas hasta una temperatura de 110 °C. Después de un tiempo de espera de 40 s, la mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. La reacción se repitió cuatro veces de una manera idéntica y posteriormente las mezclas de reacción de los cuatro casos se combinaron. El disolvente se eliminó utilizando un evaporador rotatorio y el material bruto resultante se purificó mediante MPLC preparativa [Biotage Isolera: cartucho SNAP de 100 g, hexano → hexano / acetato de etilo (4/1)] para proporcionar 406 mg (19 %) del compuesto del título con ~60 % de pureza (UPLC, % en área). El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

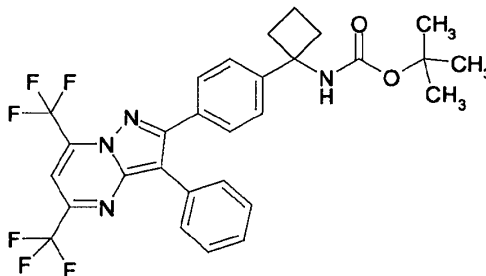
UPLC-MS (Procedimiento 1): Tr = 1,75 min; m/z = 497 (ES⁺: M+H)⁺.

Ejemplo Intermedio Int-3:**(1-{4-[3-Fenil-5,7-bis(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo****Etapla 1: 3-Fenil-5,7-bis(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ol**

5

Se disolvieron 2-ciano-2-fenilacetohidrazida [Int-1A] (1,00 g, 5,13 mmol, 1,0 eq) y 1,1,1,5,5,5-hexafluoropentano-2,4-diona (1,07 g, 5,13 mmol, 1,0 eq) en 16,6 ml de ácido acético durante 3,5 h a 60 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a t.a. durante toda la noche. El precipitado se aisló mediante filtración. El sólido se lavó con hexano y se secó para proporcionar 500 mg (27 % de rendimiento) del compuesto del título.

10 UPLC-MS (Procedimiento 1): Tr = 1,38 min; m/z = 348 (ES⁺: M+H)⁺.

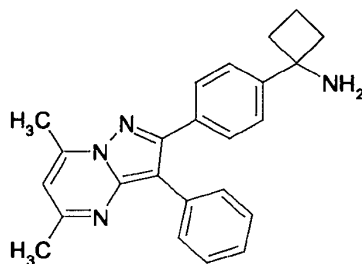
Etapla 2: (1-{4-[3-Fenil-5,7-bis(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo

15 A una mezcla de 3-fenil-5,7-bis(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ol (500 mg, 1,44 mmol, 1,0 eq) en 9,3 ml de DCM se añadió trietilamina (0,30 ml, 2,16 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometansulfónico (0,27 ml, 1,58 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C y después durante 1 h a t. a. Después de añadir DCM y agua, la fase orgánica se lavó con agua y los componentes volátiles se eliminaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante MPLC preparativa [Biotage Isolera: cartucho SNAP de 25 g, hexano → hexano / acetato de etilo (4/1)] para proporcionar 660 mg (91 %) de

20 trifluorometanosulfonato de 3-fenil-5,7-bis(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo que se utilizó directamente tal como se describe a continuación:

Se disolvieron trifluorometansulfonato de 3-fenil-5,7-bis(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo (230 mg, 0,46 mmol, 1 eq), ácido (4-{1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)borónico [Int-2A] (210 mg, 0,68 mmol, 85 % de pureza, 1,5 eq), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfo)ferrocenopaladio(II) diclorometano (40,8 mg, 0,05 mmol, 0,11 eq) y carbonato de cesio (371 mg, 1,14 mmol, 2,5 eq) en 3,8 ml de DMF y se calentó con radiación microondas hasta una temperatura de 110 °C. Después de un tiempo de espera de 35 s la mezcla de reacción se enfrió a t. a. y los componentes volátiles se retiraron al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante MPLC preparativo [Biotage Isolera: cartucho SNAP de 25 g, hexano → hexano / acetato de etilo (2/1)] para proporcionar una muestra con una pureza insuficiente. Esta se sometió a otro MPLC preparativo con un gradiente adaptado [Biotage Isolera: cartucho SNAP de 25 g, hexano → hexano / acetato de etilo (4/1)] para proporcionar 160 mg (55 %) del compuesto del título con un 90 % de pureza (UPLC, % en área).

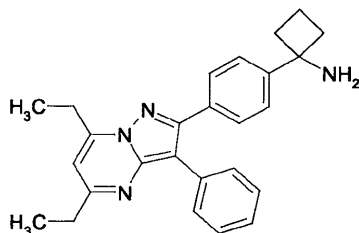
30 UPLC-MS (Procedimiento 1): Tr = 1,75 min; m/z (ES⁺) = 421 (M-*t*Bu+2H)⁺, 494 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 1: 1-[4-(5,7-Dimetil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil]ciclobutanamina

A una mezcla del carbamato Int-1 (650 mg, 1,39 mmol, 1,0 eq) en DCM (8,9 ml) y metanol (5,6 ml) se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (6,94 ml, 27,7 mmol, 20,0 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a t.a. y a continuación se vertió sobre hielo. La mezcla de reacción se volvió alcalina con hidróxido sódico acuoso (2 N) y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se retiró mediante destilación y se logró la purificación mediante cromatografía en columna utilizando MPLC preparativa [Biotage Isolera: cartucho SNAP de 25 g, hexano -> hexano / acetato de etilo 4/1]. El producto se cristalizó finalmente en éter diisopropílico para proporcionar 212 mg (41 % de rendimiento) del compuesto del título.

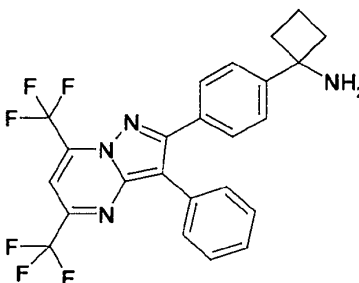
UPLC-MS (Procedimiento 1): Tr = 1,02 min; m/z = 369 (ES⁺: M+1)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,93 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,36-1,50 (m, 2H), 1,67-1,82 (m, 5H), 1,96 (d, 3H), 6,00 (d, 1H), 6,41 – 6,56 (m, 3H), 6,57-6,66 (m, 4H), 6,75 (dt, 2H), (NH₂ no asignado).

Ejemplo 2: 1-[4-(5,7-Dietil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil]-ciclobutanamina

A una mezcla del carbamato Int-2 (400 mg, 0,48 mmol, 60 % de pureza, 1,0 eq) en DCM (2,4 ml) y metanol (2,0 ml) se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2,42 ml, 9,67 mmol, 20,0 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a t.a. y a continuación se vertió sobre hielo. La mezcla de reacción se volvió alcalina con hidróxido sódico acuoso (2 N) y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida y se logró la purificación mediante cromatografía en columna utilizando MPLC preparativa [Biotage Isolera: cartucho SNAP KP-NH de 55 g, hexano -> hexano / acetato de etilo (4/1)]. El producto se cristalizó finalmente en éter diisopropilético para proporcionar 134 mg (69 % de rendimiento) del compuesto del título. UPLC-MS (Procedimiento 2): Tr = 1,60 min; m/z = 397 (ES⁺: M+1)⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,37 (t, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,87-2,14 (m, 3H), 2,29-2,42 (m, 3-4H), 2,76 (c, 2H), 3,13 (c, 2H), 6,92 (s, 1 H), 7,25 (tt, 1 H), 7,35 (t, 2H), 7,39-7,52 (m, 6H).

Ejemplo 3: 1-[4-[3-Fenil-5,7-bis(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]fenil]ciclobutanamina

A una mezcla del carbamato Int-3 (160 mg, 235 μmol, 1,0 eq) en DCM (1,5 ml) y metanol (1,0 ml) se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (1,18 ml, 27,7 mmol, 20,0 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a t.a. y a continuación se vertió sobre hielo. La mezcla de reacción se volvió alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2N) y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida y se logró la purificación mediante cromatografía en columna utilizando MPLC preparativa [Biotage Isolera: cartucho SNAP de 25 g, hexano -> hexano / acetato de etilo 4/1]. El producto se cristalizó finalmente en éter diisopropílico. La filtración se realizó a 0 °C para proporcionar 40 mg (36 % de rendimiento) del compuesto del título. MS: m/z = 460 (ES⁺: M-NH₂)⁺.

UPLC-MS (Procedimiento 1): Tr = 1,24 min; m/z = 460 (ES⁺: M-NH₂)⁺.

Investigaciones biológicas

Los siguientes ensayos pueden usarse para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

5 Los ejemplos se ensayaron una o más veces en los ensayos biológicos seleccionados. Cuando se ensayaron más de una vez, los datos se indican bien como valores medios o como valores de la mediana, en los que:

- el valor medio, también denominado valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida entre el número de veces ensayado, y
- el valor de la mediana representa el número central del grupo de los valores ordenados por orden ascendente o descendente. Si el número de valores del conjunto de datos es impar, la mediana es el valor central. Si el

10 número de valores del conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores centrales.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores medios o los valores de la mediana calculados utilizando los conjuntos de datos obtenidos en el ensayo de uno o más lotes sintéticos.

15 Ensayo biológico 1.0: Ensayo de la quinasa Akt1

La actividad inhibidora de Akt1 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de TR-FRET de Akt1 como se describe en los siguientes párrafos.

La Akt1 de longitud completa de quinasa recombinante humana marcada con His expresada en células de insecto se adquirió en Invitrogen (número de parte PV 3599). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRSLFAEPG (extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por

20 ejemplo, en la compañía Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa negra de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de Akt1 en tampón de ensayo [TRIS/HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditiotritol 1 mM, Tritón X-100 al 0,02 % (v/v) (Sigma)], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes de que comenzara la reacción de la quinasa. Después se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosín trifosfato (ATP, 16,7 µM → siendo la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl de 10 µM) y sustrato (1,67 µM → siendo la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl de 1 µM) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 60

30 min a 22 °C. La concentración de Akt1 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático y se escogió como apropiado tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones de enzima típicas estaban en el intervalo de aproximadamente 0,05 ng/µl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl).

Se detuvo la reacción mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 [Cisbio] 200 nM y anticuerpo anti-fosfo-Serina 1,5 nM [Millipore, n.º de cat. 35-001] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE Eu-W1024 0,75 nM [Perkin Elmer]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH pH 7,5).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Posteriormente se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de anti-IgG de ratón-Eu a la estreptavidina-XL665. De este modo, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo, pero nada de enzima = 100 % de inhibición). Normalmente el compuesto de ensayo se ensayó en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones 1:3 en serie) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de Cl₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático propio.

50 Ensayo biológico 2.0: Ensayo de la quinasa Akt2

La actividad inhibidora de Akt2 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de TR-FRET de Akt2 como se describe en los siguientes párrafos.

Se adquirió Akt2 de longitud completa de quinasa recombinante humana marcada con His expresada en células de insecto y activada por PDK1 en Invitrogen (número de parte PV 3975). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRSLFAEPG (extremo C en forma de amida), que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en

una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de volumen bajo (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de Akt2 en tampón de ensayo [TRIS/HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditioneitol 1 mM, Triton X-100 al 0,02% (v/v) (Sigma)], y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes de que comenzara la reacción de la quinasa. Después, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM → siendo la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl de 10 µM) y sustrato (1,67 µM → siendo la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl de 1 µM) en tampón de ensayo, y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de Akt2 en el ensayo dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se escogió como apropiado tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones de enzima típicas estaban en el intervalo de aproximadamente 0,2 ng/µl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl).

Se detuvo la reacción mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 [Cisbio] 200 nM y anticuerpo anti-fosfo-Serina 1,5 nM [Miliipore, n.º de cat. 35-001] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE Eu-W1024 0,75 nM [Perkin Elmer]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,1% (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH pH 7,5).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Posteriormente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de anti-IgG de ratón-Eu a la estreptavidina-XL665. De este modo, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes, pero nada de enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, el compuesto de ensayo se ensayó en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones 1:3 en serie) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de Cl_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático propio.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en el ensayo bien de la quinasa Akt1 o de la quinasa Akt2: Cl_{50} de la mediana < 5 µM o superior al 50 % de inhibición a 5 µM; más preferentemente, Cl_{50} de la mediana < 0,5 µM o superior al 50 % de inhibición a 0,5 µM; incluso más preferentemente, Cl_{50} de la mediana ≤ 0,1 µM o superior al 50 % de inhibición a 0,1 µM.

La siguiente Tabla da datos seleccionados para los Ejemplos seleccionados de la presente invención.

Ejemplo	Akt1, Cl_{50} de la mediana, M	Akt2, Cl_{50} de la mediana, M
1	6,6E-8	4,6E-7
2	4,1E-7	4,1E-7
3	3,2E-7	8,6E-7

Ensayos celulares 3.0: ensayos de p-AKT1/2/3-S473, -T308 y p-4E-BP1-T70

Se investigó el mecanismo molecular de acción en un conjunto de experimentos para evaluar la inhibición de la ruta de PI3K-AKT-mTOR en líneas celulares que responden tales como la línea celular de tumor de mama KPL4 (PIK3CA^{H1047R}, HER2^{0/E} e independiente de hormonas). Los fosfo-sustratos del eje de PI3K-AKT-mTOR se usaron como las lecturas para reflejar la inhibición de la ruta. Se sembraron células al 60-80 % de confluencia por pocillo en placas de cultivo celular de 96 pocillos. Después de una incubación durante toda la noche a 37 °C CO₂ al 5 %, las células se trataron con compuestos y vehículo a 37 °C durante 2 horas. Después de eso, las células se lisaron en 150 µl de tampón de lisis y se determinaron los niveles de fosfo-AKT en T308 y S473, y p-4E-BP1 en los sitios T70 con los correspondientes kits de ensayo AlfaScreen® SureFire® (Perkin Elmer: kit de ensayo 4E-BP1 n.º de cat TRG4E2S10K; Akt 1/2/3 p-Ser 473 n.º TGRA4S500 y Akt 1/2/3 p-Thr 308 n.º TGRA3S500, así como el kit de detección de IgG n.º 6760617M) como se describe en los manuales. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente. Alternativamente se midió pAKT-S473 usando el "Akt Dúplex" del sistema de ensayo MULTI-SPOT® (Fa. Meso Scale Discovery, n.º de cat. N41100B-1) siguiendo las instrucciones del fabricante. Cada ensayo usó 20 µg de extracto de proteína, y midió el contenido total de AKT y p-AKT de manera simultánea en un pocillo. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente. Los valores para P-AKT se expresan como el porcentaje del nivel de P-AKT en comparación con el contenido total de AKT de los extractos.

La siguiente tabla da datos seleccionados para los ejemplos seleccionados de la presente invención

Ejemplo	Cl_{50} de la mediana de pAKT-S473, M	Cl_{50} de la mediana de P4EBP1-T70, M
1	1,3E-7	1,8E-6

(continuación)

Ejemplo	CI ₅₀ de la mediana de pAKT-S743, M	CI ₅₀ de la mediana de P4EBP1-T70, M
2	1,7E-6	3,7E-6
3	1,8E-6	3,3E-6

Ensayo biológico 4.0: Ensayos de proliferación de células tumorales

- Los compuestos se ensayaron en un ensayo a base de células que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la proliferación de células tumorales tras una exposición a fármacos de 72 horas. La viabilidad celular se determinó usando CellTiter-Glow® (CTG, Promega, n.º de cat. G7571/2/3). El ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® es un procedimiento homogéneo para determinar el número de células viables en cultivo. La detección se basa en el uso de la reacción de la luciferasa para medir la cantidad de ATP de las células viables. La cantidad de ATP de las células se correlaciona con la viabilidad celular. En los minutos después de una pérdida de integridad de la membrana, las células pierden la capacidad de sintetizar ATP y las ATPasas endógenas destruyen cualquier ATP restante; de este modo, los niveles de ATP caen precipitadamente.
- Se sembraron las células en placas a 3.000-5.000 células/pocillo (dependiendo de las líneas celulares) en 90 µl de medio de crecimiento en MTP (Corning; n.º 3603, placa negra, fondo liso transparente). Para cada línea celular ensayada, las células se sembraron en una placa separada para la determinación de la fluorescencia en los puntos temporales de t = 0 horas y t = 72 horas. Tras incubar durante toda la noche a 37 °C, se determinaron los valores de quimioluminiscencia para las muestras a t = 0 después de añadir 10 µl de medio y 100 µl de solución de CTG de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se trataron las placas para los puntos temporales de t = 72 horas con compuestos diluidos en medio de crecimiento a concentración final de diez veces añadida en 10 µl a la placa de cultivo celular. Las células se incubaron entonces durante 72 horas a 37 °C. Se determinaron los valores de quimioluminiscencia para las muestras a t = 72 horas. Para el análisis de los datos, de resumen, se usaron los datos de placas de 24 h para reflejar la inhibición del crecimiento del 100 % ("Ci"), y control de DMSO para el crecimiento no inhibido ("C0"), y se analizó usando el paquete informático de MTS para CI₅₀ y el coeficiente de Hill. Los experimentos se controlaron usando un compuesto de referencia como patrón.

- Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en este ensayo una inhibición del crecimiento celular de líneas celulares tales como la línea celular de cáncer de mama KPL-4 y la línea celular de tumor de mama MCF-7 (PIK3CA^{E542K}, E545K, dependiente de hormonas) y la línea celular de tumor de próstata LNCaP, con una CI₅₀ de la mediana de < 10 µM, más preferentemente, CI₅₀ de la mediana ≤ 1 µM.

La siguiente Tabla da datos seleccionados para ejemplos seleccionados de la presente invención.

Ejemplo	CI ₅₀ de la proliferación de KPL-4, M	CI ₅₀ de la proliferación de MCF7, M	Inhibición de la mediana de KPL-4 a 1,67 µM (%)	Inhibición de la mediana de MCF-7 a 1,67 µM (%)
1	1,9E-6	1,8E-6	29,8	47,4
2	2,2E-6	2,0E-6	7,1	24,5
3	2,4E-6	2,0E-6	6,6	25,6

Ejemplo 5.0 - Ensayo de permeabilidad de Caco2

- Se sembraron células Caco-2 (adquiridas en DSMZ Braunschweig, Alemania) a una densidad de 4,5 x 10⁴ células por pocillo en placas de inserción de 24 pocillos, tamaño de poros de 0,4 µm, y se cultivaron durante 15 días en medio DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10 %, GlutaMAX al 1 % (x100, GIBCO), 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin (GIBCO) y aminoácidos no esenciales al 1 % (x 100). Se mantuvieron las células a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %. Se cambió el medio cada 2-3 días. Antes de ejecutar el ensayo de permeación, se reemplazó el medio de cultivo por tampón de transporte de carbonato-hepes exento de FCS (pH 7,2). Para la evaluación de la integridad de la monocapa, se midió la resistencia eléctrica transepitelial (RETE). Los compuestos de ensayo se disolvieron previamente en DMSO y se añadieron al compartimento apical o basolateral a una concentración final de 2 µM. Antes y después de 2 h de incubación a 37 °C, se tomaron muestras de los dos compartimentos. El análisis de contenido de compuesto se realizó tras la precipitación con metanol mediante análisis de CL/EM/EM. Se calculó la permeabilidad (Pap) en las direcciones apical a basolateral (A → B) y basolateral a apical (B → A). Se calculó la permeabilidad aparente usando la siguiente ecuación: $P_{ap} = (V_r/P_o)(1/S)(P_2/t)$
- En la que V_r es el volumen de medio en la cámara receptora; P_o es el área del pico medida del fármaco de ensayo en la cámara donante a t = 0; S es la superficie de la monocapa; P₂ es el área del pico medida del fármaco de ensayo en la cámara aceptora después de 2 h de incubación, y t es el tiempo de incubación. Se calculó la proporción de evacuación basolateral (B) con respecto a la apical (A) dividiendo la P_{ap} B-A entre la P_{ap} A-B. Además, se calculó la recuperación de compuesto. Como control de ensayo, se analizaron compuestos de referencia en

paralelo.

Ejemplo 6.0 - Farmacocinética de rata *in vivo*

Para los experimentos de farmacocinética *in vivo*, se administraron compuestos de ensayo a ratas Wistar macho por vía intravenosa a dosis de 0,3 a 1 mg/kg, e intragástrica a dosis de 0,6 a 10 mg/kg, formulados en forma de soluciones usando solubilizantes tales como PEG400 en cantidades bien toleradas.

Para la farmacocinética después de la administración intravenosa, los compuestos de ensayo se administraron en forma de bolo intravenoso y se tomaron muestras de sangre a los 2 min, 8 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la dosificación. Dependiendo de la semivida esperada se tomaron muestras adicionales en puntos temporales posteriores (por ejemplo, 48 h, 72 h). Para la farmacocinética tras la administración intragástrica los compuestos de ensayo se administraron intragástricamente a ratas en ayunas, y se tomaron muestras de sangre a los 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la dosificación. Dependiendo de la semivida esperada, se tomaron muestras adicionales en puntos temporales posteriores (por ejemplo, 48 h, 72 h). Se recogió sangre en tubos de heparina con litio (Monovetten®, Sarstedt) y se centrifugaron durante 15 min a 3000 rpm. Se tomó una alícuota de 100 µl del sobrenadante (plasma) y se hizo precipitar mediante la adición de 400 µl de acetonitrilo frío y se congeló a -20 °C toda la noche. Seguidamente, se descongelaron las muestras y se centrifugaron a 3.000 rpm, 4 °C durante 20 minutos. Se tomaron alícuotas de los sobrenadantes para ensayo analítico usando un sistema de HPLC Agilent 1200 con detección de EMCL/EM. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante el análisis no compartimentado usando un software de cálculo farmacocinético.

Parámetros farmacocinéticos derivados de los perfiles de concentración-tiempo tras la administración intravenosa.: CLplasma: aclaramiento del plasma total del compuesto de ensayo (en l/kg/h); CLsangre: aclaramiento de la sangre total del compuesto de ensayo: $CL_{plasma} \cdot C_p/C_b$ (en l/kg/h), siendo C_p/C_b la proporción entre las concentraciones en plasma y en sangre. Parámetros farmacocinéticos calculados a partir de los perfiles de concentración tras la administración intragástrica: $C_{m\acute{a}x}$: concentración máxima en plasma (en mg/l); $C_{m\acute{a}x}^{norm}$: $C_{m\acute{a}x}$ dividido entre la dosis administrada (en kg/l); $T_{m\acute{a}x}$: punto temporal en el que se observó la $C_{m\acute{a}x}$ (en h). Parámetros calculados a partir de los dos perfiles de concentración-tiempo intravenosa e intragástrica: AUC^{norm} : área bajo la curva de concentración-tiempo desde $t = 0$ h al infinito (extrapolado) dividido entre la dosis administrada (en $kg \cdot h/l$); $AUC(0-t\acute{u}l\acute{t}imo)^{norm}$: área bajo la curva de concentración-tiempo desde $t = 0$ h hasta el último punto temporal para el que se pudieron medir las concentraciones en plasma dividido entre la dosis administrada (en $kg \cdot h/l$); $t_{1/2}$: semivida terminal (en h); F: biodisponibilidad oral: AUC^{norm} tras la administración intragástrica dividida entre AUC^{norm} tras la administración intravenosa (en %).

El experto en la materia conocerá los procedimientos para demostrar la eficiencia *in vivo* de los compuestos contra el cáncer. A título ilustrativo, el siguiente ejemplo describe procedimientos de cuantificación de la eficiencia *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de ratón. El experto podrá aplicar dichos principios para obtener modelos de material tumoral alternativo.

Ejemplo 7.0 Estudio del mecanismo de acción del xenoinjerto *in vivo*

Para demostrar qué compuestos actúan en los tumores mediante el modo de acción anticipado, se investigó la fosforilación de la proteína AKT en tumores de mama KPL-4 tratados una vez con 50 mg/kg de compuesto.

En este sentido, se realizaron xenoinjertos de tumores de mama humanos KPL-4 en ratones desnudos atímicos. Se cultivaron células de tumores KPL-4 de acuerdo con protocolos ATCC en medios recomendados que contenían FCS al 10 %, y se cosecharon para el trasplante en un estado subconfluyente (70 %). Se implantaron por vía subcutánea 3×10^6 células tumorales suspendidas en Matrigel al 50 % en la región inguinal de ratones hembra. Se dejó que los tumores crecieran hasta el tamaño predeterminado de 60-80 mm². Cuando los tumores tuvieron aproximadamente el tamaño, se distribuyeron los animales al azar en grupos de tratamiento y de control (tamaño de los grupos: 9 animales), y se inició el tratamiento. Se trataron los animales una vez con 50 mg/kg de compuesto o vehículo mediante administración oral (p.o.) llevada a cabo mediante un tubo gástrico. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal de cada uno. A las 2, 5 y 24 horas después del tratamiento, se sacrificaron 3 animales de cada uno, y se extirparon los tumores KPL-4. Se sometieron muestras de tumores de aproximadamente 5 x 5 x 5 mm a lisis en hielo en tampón de lisis MSD en presencia de inhibidores de proteasa y fosfatasa usando Tissue Lyzer (Qiagen, Alemania). Se analizaron los niveles de p-AKT S473 en los extractos de tejido tumoral en un ensayo a base de ELISA. Este ensayo estaba basado en el "Akt Dúplex" del sistema de ensayo MULTI-SPOT® (Fa. Meso Scale Discovery, n.º de cat. N41100B-1) siguiendo las instrucciones del fabricante. En cada ensayo, se usaron 20 µg de extracto de proteína, y se midió el contenido de AKT y p-AKT total de manera simultánea en un pocillo. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente.

Los valores para P-AKT se expresan como el porcentaje del nivel de P-AKT comparado con el contenido de AKT total de los extractos. Los tumores tratados con vehículo se analizaron para determinar el nivel basal de P-AKT en este modelo, y se usaron como un control de normalización para determinar el % de P-AKT con respecto a los niveles de vehículo.

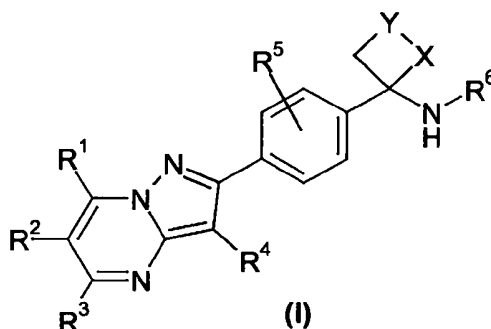
Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en este ensayo: con respecto al vehículo niveles de P-AKT < 30 % a las 2 horas del tratamiento, más preferentemente a las 5 horas del tratamiento, incluso más preferentemente a las 24 horas del tratamiento.

Ejemplo 7.1 Estudio de la eficacia del xenoinjerto *in vivo*

- 5 Para determinar la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de los compuestos, se puede observar el crecimiento tumoral de los tumores de mama KPL-4 xenoinjertados en ratones desnudos. Los ratones se trataron bien con vehículo o con compuestos. En este sentido, se establecieron xenoinjertos KPL-4 como se ha descrito anteriormente. Se dejó que los tumores crecieran hasta el tamaño predeterminado de 25 a 35 mm². Cuando los tumores tuvieron aproximadamente el tamaño, se distribuyeron los animales aleatoriamente al azar en grupos de
- 10 tratamiento y de control (tamaño de los grupos: 8 animales) y se inició el tratamiento. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal de cada uno, y la administración oral (p.o.) se llevó a cabo mediante un tubo gástrico. Los volúmenes de aplicación oral fueron de 10 mg/kg para los ratones. Los ratones se trataron una vez al día con 50 mg/kg de los compuestos.
- 15 Se evaluó la respuesta tumoral mediante la determinación de la superficie del tumor (producto del diámetro más largo y su perpendicular) usando un calibre. Se monitorizó el peso corporal del animal como una medida para la toxicidad relacionada con el tratamiento. La medición de la superficie del tumor y del peso corporal se llevó a cabo 2-3 veces a la semana. Se evaluó el análisis estadístico usando el software SigmaStat. Se realizó un análisis de la varianza de una vía, y se compararon las diferencias con el control mediante un procedimiento de comparación por parejas (procedimiento de Dunn). Se calcularon las proporciones de T/C (Tratamiento/Control) con los pesos
- 20 tumorales finales al finalizar el estudio.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

- 5 R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C1-6,
 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un
 sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, alcoxi C1-6, -NR⁷R⁸, ciano, (=O),
 -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)OR⁹, -NHC(O)R¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁰, heteroarilo,
 R² es hidrógeno o un grupo alquilo C1-6
 10 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un
 sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, alcoxi C1-6, -NR⁷R⁸, ciano,
 -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)OR⁹, -NHC(O)R¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁰, -NH-(alquilen C1-6)-O-(alquilo C1-6),
 R³ es hidrógeno, alquilo C1-6 que está opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno,
 R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-6, halógeno, ciano,
 15 R⁵ es hidrógeno, halógeno,
 R⁶ es hidrógeno, alquilo C1-6,
 X es -CH₂-,
 Y es -CH₂-, -CH(OH)-,
 R⁷, R⁸, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxilo, cicloalquilo C3-7 o un grupo seleccionado de
 20 alquilo C1-4, alcoxi C1-6, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera
 idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:
 halógeno, hidroxilo, mono- o di-(alquilamino C1-4), alcoxi C1-4 o cicloalquilo C3-7, o
 R⁷ y R⁸ junto con el nitrógeno al que están unidos también pueden formar un anillo heterocíclico C3-6 saturado o
 insaturado,
 25 que está opcionalmente sustituido con (=O)
 R⁹ es hidrógeno, alquilo C1-6,
 R¹⁰ es alquilo C1-4 (opcionalmente sustituido del mismo modo o de modo diferente una o más veces con
 halógeno, hidroxilo) o cicloalquilo C3-7,
 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dichos N-óxido,
 30 tautómero o estereoisómero.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que

- 35 R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C1-6,
 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces con halógeno,
 R² es hidrógeno,
 R³ es hidrógeno, un grupo alquilo C1-6,
 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces con halógeno,
 R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-6, halógeno, ciano,
 R⁵ es hidrógeno,
 40 R⁶ es hidrógeno,
 X es -CH₂-,
 Y es -CH₂-, -CH(OH)-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dichos N-óxido,
 tautómero o estereoisómero.

- 45 3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C1-3,

- en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces con halógeno,
 R^2 es hidrógeno,
 R^3 es hidrógeno, un grupo alquilo C1-3,
 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces con halógeno,
 5 R^4 es fenilo,
 R^5 es hidrógeno,
 R^6 es hidrógeno,
 X es $-CH_2-$,
 Y es $-CH_2-$,
- 10 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dichos N-óxido, tautómero o estereoisómero.
4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1,
 en el que
- 15 R^1 es hidrógeno, alquilo C1-3 opcionalmente sustituido con flúor,
 R^2 es hidrógeno,
 R^3 es hidrógeno o alquilo C1-3 opcionalmente sustituido con flúor,
 R^4 es fenilo,
 R^5 es hidrógeno,
 R^6 es hidrógeno,
 20 X es $-CH_2-$,
 Y es $-CH_2-$
- o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dichos N-óxido, tautómero o estereoisómero.
5. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que se seleccionan del grupo que consiste en:
- 25 1-[4-(5,7-dimetil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
 1-[4-(5,7-dietil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
 1-[4-[3-fenil-5,7-bis(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]fenil]ciclobutanamina.
6. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades.
- 30 7. Un compuesto de fórmula general (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que las enfermedades son enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis.
8. Un compuesto de fórmula general (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que las enfermedades hiperproliferativas y/o los trastornos que responden a la inducción de la apoptosis son neoplasias benignas o malignas.
- 35 9. Un compuesto de fórmula general (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que las enfermedades hiperproliferativas son cáncer.
10. Un compuesto de fórmula general (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad cancerosa es cáncer de mama.
11. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, junto con al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 40 12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de neoplasias benignas o malignas.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento del cáncer.
14. Una combinación que comprende uno o más primeros principios activos seleccionados de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y uno o más segundos principios activos seleccionados de agentes contra el cáncer quimioterapéuticos y agentes contra el cáncer específicos de la diana.
- 45